

Totalsynthese des marinen Tripeptids Hemiasterlin sowie Arbeiten
zur Totalsynthese des zyklischen Depsipeptids Seragamid A

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften

der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades

eines Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Jan Hendrik Lang
aus Gießen

1. Referent: Professor Dr. Thomas Lindel
2. Referent: Professor Dr. Stefan Schulz
3. Referent: Professor Dr. Mark Brönstrup

eingereicht am: 19.03.2018

mündliche Prüfung (Disputation) am: 24.08.2018

Druckjahr 2018

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

J. H. Lang, P. G. Jones, T. Lindel, "Total Synthesis of the Marine Natural Product Hemiasterlin by Organocatalyzed α -Hydrazination", *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12714-12717.

Tagungsbeiträge

J. H. Lang, T. Wartmann, T. Lindel: Approach to the tetramethylated indole section of hemiasterlin (Vortrag), 2nd MINAS Meeting, Hannover (2014).

J. H. Lang, T. Wartmann, T. Lindel: Exploring Marine Natural Products: Studies Towards a Novel Synthesis of Photo Hemiasterlin (Poster), JCF-Frühjahrssymposium, Jena (2014) und 5. Braunschweiger Jungchemiker Tagung (2014).

J. H. Lang, T. Lindel, Synthesis of Marine Natural Product Derivatives for Photoaffinity Labeling (Poster), ORCHEM 2014, Weimar (2014).

J. H. Lang, T. Lindel, Photoactive Marine Peptides for Photoaffinity Labeling (Poster), JCF-Frühjahrssymposium, Münster (2015).

J. H. Lang, T. Lindel, Photoactive Marine Peptides for Photoaffinity Labeling (Vortrag), 6. Braunschweiger Jungchemiker Tagung (2015).

J. H. Lang, T. Lindel, Photoactivatable Marine Peptides Designed for Photoaffinity Labelling (Poster), 24th International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, Cambridge, UK (2015).

J. H. Lang, T. Lindel, Marine peptidischer Naturstoffe und Photoaffinitätsmarkierung (Vortrag), FCI-Stipendiatentreffen, Braunschweig (2015).

J. H. Lang, T. Lindel, Towards the total synthesis of seragamide A (Vortrag), 5. MINAS Symposium, Burg Warberg (2016).

J. H. Lang, T. Lindel, Synthesis of Tetramethyltryptophan via Organocatalytic α -Amination of a Sterically Congested Aldehyde Precursor (Poster), 8. Braunschweiger Jungchemiker Tagung (2017).

J. H. Lang, T. Lindel, Die Odyssee zum Hemiasterlin (Vortrag), Tag der Chemie, TU Braunschweig (2017).

J. H. Lang, T. Lindel, The Arduous Quest for the Synthesis of the Marine Peptide Hemiasterlin with an Organocatalytic Happy End (Poster), 20th European Symposium on Organic Chemistry, Köln (2017).

Danksagung

An dieser Stelle gilt der größte Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Lindel für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das mir entgegengebrachte Vertrauen und seine immer offene Tür. Die Freiheit, eigenständig dieses spannende Forschungsthema bearbeiten zu dürfen, aber bei Problemen und Diskussionsbedarf stets einen guten Rat erhalten zu können, habe ich sehr geschätzt. Bei Prof. Dr. Stefan Schulz bedanke ich mich für die Übernahme des Korreferats. Prof. Dr. Ulrich Engelhardt danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Ein großer Dank gilt meinen ehemaligen und aktuellen Laborkollegen Dr. Thomas Wartmann, Anne Klewe, Nils Kanitz und insbesondere Alex Frichert für zahlreiche fachliche und persönliche Diskussionen und eine stets tolle Arbeitsatmosphäre. Auch die zahlreichen Konzert- und Festivalbesuche waren ein wichtiger Teil des steinigen Wegs zur Promotion. Den weiteren ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises Dr. Santosh Kumar Adla, Dr. Kristina Ehlers, Dr. Mona Al Batal, Dr. Werner Telle, Dr. Benjamin Troegel, Dr. Björn Raimer, Dr. Alex Sudakow, Dr. Johannes Wefer, Dr. Nils Marsch, Dr. Carlo Allmann, Kristina Melnik, Philipp Schmidt und Nils Busch sowie Tina Bohlmann, Jan-Niklas Schäckermann, Marco Monecke, Mario Kock, Steffen Mende, Nicola Matthieu Mann, Rurik Doherr und Maren Ballhaus danke ich für die unterhaltsame gemeinsame Zeit und wertvolle fachliche Diskussionen. Weiterhin sei auch Fritz Kamphenkel, Rose-Marie Weiss, Gabriele Salomon, Brigitte Brinkmann und Karin Dietz für die organisatorische Unterstützung gedankt.

Meinen Praktikanten Pui-Yee Tse, Sabine Brunner, Jana Kielhorn, Shinta Mariana, Andreas Reding, Daria Gisinger, Henrike Ehrhorn, Kristoffer Harms, Svenja Schweyen, Gesa Hertrampf, Wadtey Oung und Saya Sayatova danke ich für ihre engagierte Mitarbeit an meinen Forschungsprojekten. Hervorzuheben sind Jana Kielhorn und Gesa Hertrampf, die jeweils im Rahmen ihrer Bachelorarbeit sowie im Forschungspraktikum B (Jana Kielhorn) einen wertvollen Beitrag zu dieser Doktorarbeit leisteten.

Ein organischer Chemiker ist so gut wie die Qualität der zur Verfügung stehenden Analytik, sodass ich für die Aufnahme von NMR-, Massen-, UV/Vis- und IR-Spektren Dr. Kerstin Ibrom, Frau Krafft, Frau Holba-Schulz, Dr. Uli Papke, Dr. Till Beuerle, Frau Mlynek und Frau Kadhim sowie für Aufnahme und Lösen von Kristallstrukturen Prof. Dr. Peter Jones danken möchte. Weiterhin danke ich dem FIOC mit Brigitte Brinkmann für die großzügige finanzielle Unterstützung bei zahlreichen Konferenzbesuchen. Dem Fonds der Chemischen Industrie gilt großer Dank für die Finanzierung von zwei Jahren meiner Promotion über ein Promotionsstipendium. Die finanzielle Unterstützung der GDCh soll ebenfalls dankend erwähnt werden. Den ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des JungChemikerForums Braunschweig danke ich für die engagierte und freundschaftliche Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren.

Zuletzt gilt mein großer Dank meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets unterstützt haben und dazu beigetragen haben, dass ich auch in schwierigen Zeiten die Motivation und die Leidenschaft für die Promotion nicht verloren habe. Unendlich dankbar bin ich Nun, dass sie in den letzten Jahren immer zu mir gehalten hat, mir grenzenloses Vertrauen schenkte und ihr Leben mit mir geteilt hat. เราจะมือนาคดที่สดีสที่รัก

Meiner Familie und meiner Nun

« Patience et longueur de temps | Font plus que force ni que rage. »

Jean de la Fontaine (1621-1695), Le Lion et le Rat

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
2	Allgemeiner Teil	11
2.1	Einleitung	11
2.2	Zielsetzung der Arbeit	14
2.3	Hemiasterlin – ein stark zytotoxischer Naturstoff.....	15
2.3.1	Isolierung und Charakterisierung.....	15
2.3.2	Biologische Wirkung und Bindungsmodus.....	17
2.3.3	Aufklärung der Bindungsstelle der Verbindungen 9 , 26 und 27 an Tubulin.....	25
2.3.4	Synthetische Zugänge zum Hemiasterlin	28
2.3.5	1,2-Arylumlagerungen und β -Tryptophane	34
2.4	Jasplakinolid und Seragamid A	39
2.4.1	Die Familie der Jasplakinolid-artigen Naturstoffe.....	39
2.4.2	Medizinisches Potential.....	43
2.4.3	Zugänge zum gemeinsamen Tetraketid-Teil	48
2.4.4	Totalsynthese von Seragamid A.....	52
2.5	Peptidkupplung	54
3	Ergebnisse und Diskussion	55
3.1	Synthese des Tetramethyltryptophan-Teils von Hemiasterlin	55
3.1.1	Zugang via Sharpless-Dihydroxylierung/Mitsunobu-Reaktion.....	55
3.1.2	Indolin-Route zum Tetramethyltryptophan.....	71
3.1.3	Weitere mögliche Syntheserouten.....	75
3.1.4	Erfolgreiche Synthese mittels enantioselektiver Organokatalyse	79
3.2	Totalsynthese von Hemiasterlin	96
3.2.1	Optimierung der Peptidkupplung und Entschützungen.....	96
3.2.2	NMR-Spektren, Kristallstruktur und CD-Spektrum von Hemiasterlin.....	107
3.2.3	Zytotoxizitäts- und Fluoreszenzmikroskopie-Assay von Hemiasterlin	109
3.3	Arbeiten zur Diazirinylierung von Tetramethyltryptophanen.....	111
3.4	Synthese des Tetraketid-Teils von Seragamid A	119
3.4.1	Versuchter Zugang über asymmetrische Alkylierung mit chiralen Auxiliaren ..	120
3.4.2	Zugang über die Taylor-Esterenolat-Route.....	126
3.5	Darstellung des Tripeptid-Teils von Seragamid A.....	136
3.5.1	Synthese von <i>N</i> -Methyl-D-3-iodtyrosin.....	136
3.5.2	Schutzgruppenstrategien und Peptidkupplung	140

3.6	Synthese eines offenkettigen Seragamids A	148
4	Experimenteller Teil.....	159
4.1	Synthese, Analytik und Chromatographie.....	159
4.2	Synthesen	161
4.2.1	Synthesen der in Kapitel 3.1 verwendeten Katalysatoren und Liganden	161
4.2.2	Synthesen zu Kapitel 3.1.1.....	165
4.2.3	Synthesen zu Kapitel 3.1.2.....	178
4.2.4	Synthesen zu Kapitel 3.1.4 und 3.2.....	188
4.2.5	Synthesen zu Kapitel 3.3.....	209
4.2.6	Synthesen zu Kapitel 3.4.1.....	218
4.2.7	Synthesen zu Kapitel 3.4.2.....	222
4.2.8	Synthesen der Aminosäuren für Kapitel 3.5.1 und 3.5.2.....	234
4.2.9	Synthesen der Tripeptide aus Kapitel 3.5.2.....	247
4.2.10	Synthesen zu Kapitel 3.6.....	265
5	Kristallographischer Anhang.....	274
6	Abkürzungsverzeichnis	290

1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei marine peptidische Naturstoffe, Hemiasterlin (**9**) und Seragamid A (**110**), untersucht (Abbildung 1). Hemiasterlin (**9**) ist ein lineares Tripeptid, welches erstmals aus dem Schwamm *Hemiasterella minor* isoliert wurde.^[17] Neben einer *L*-*tert*-Leucineinheit enthält der Naturstoff **9** eine ungewöhnliche γ -Aminosäure mit einer Doppelbindung und eine einzigartige Tetramethyltryptophan-Einheit, deren Methylsubstituenten elementar für die hohe Bioaktivität sind. Der Naturstoff **9** weist Zytotoxizitäten gegen menschliche Krebszelllinien teils im subnanomolaren Bereich auf und ist ein interessantes Target für Struktur-Aktivitäts-Studien, Totalsynthese und Wirkstoffforschung. Der zweite untersuchte Naturstoff, Seragamid A (**110**), wurde aus dem Schwamm *Suberites japonicus* (Thiele) isoliert und weist ebenfalls hohe zytotoxische Aktivität im nanomolaren Bereich auf.^[83] Seragamid A (**110**) ist ein zyklisches Depsipeptid, welches aus einem Tripeptidteil mit Alanin-, Threonin- und Iodtyrosineinheit sowie einem Tetraketidteil besteht, welcher noch in einer Reihe anderer bioaktiver mariner Naturstoffe wie den meisten Jaspilkinoliden und Geodiamoliden vorkommt. Durch die Beeinflussung des Actin-Polymerisations-/Depolymerisationsgleichgewichts ist der Naturstoff **110** eine interessante Leitstruktur zur Medikamentenentwicklung und für eine Totalsynthese.

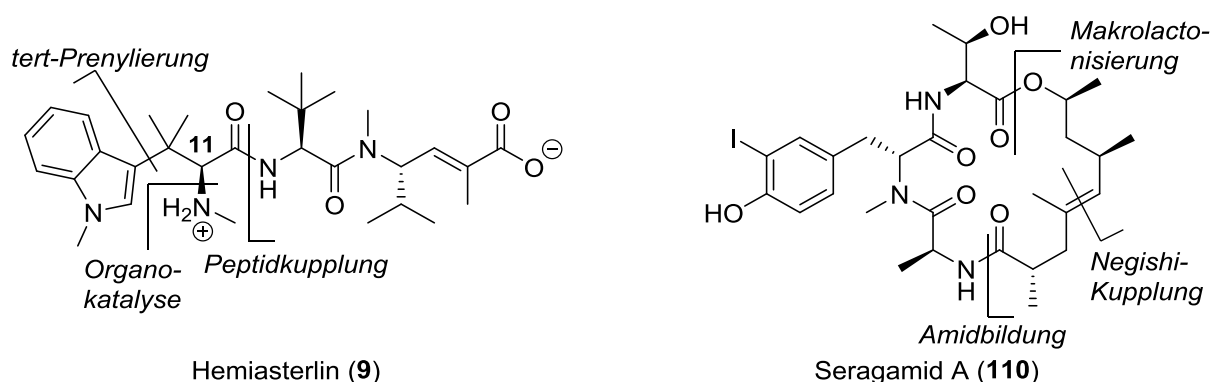
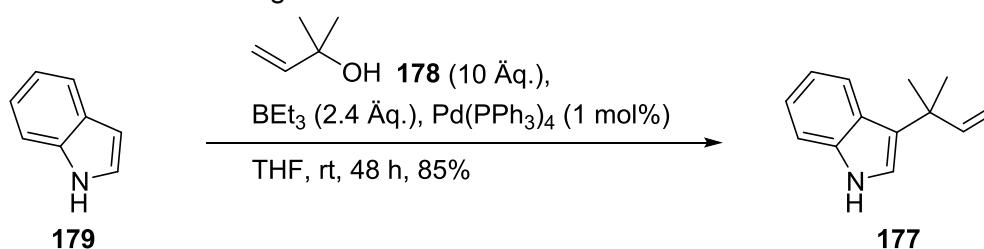


Abbildung 1: Strukturen der untersuchten Naturstoffe **9** und **110** und deren Retrosynthese.

Synthese der Tetramethyltryptophan-Einheit von Hemiasterlin

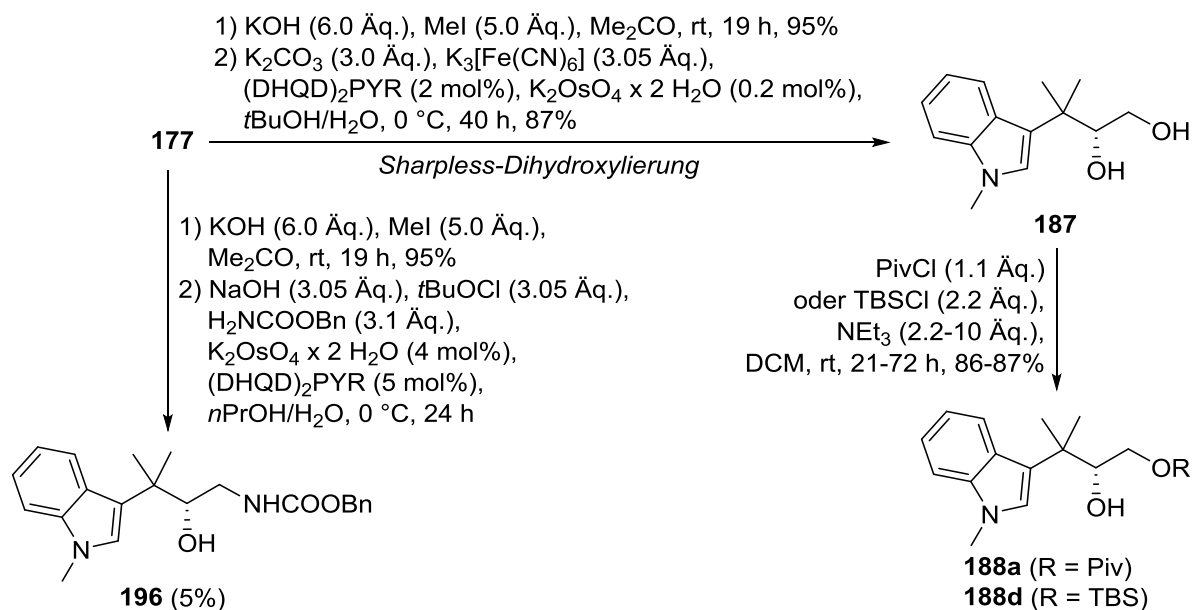
Eine neuartige Synthesestrategie für den Zugang zur Tetramethyltryptophan-Einheit **57** von Hemiasterlin (**9**) wurde entwickelt. Da im nächsten Schritt deren Derivatisierung mit labilen photoaktivierbaren Gruppen avisiert war, mussten drastische Reaktionsbedingungen vermieden werden. Ausgangspunkt war die 3-*tert*-Prenylierung von Indol (**179**), die nach einer Vorschrift von Tamaru et al. durchgeführt wurde.^[118] Durch sorgfältige Optimierung konnte 3-*tert*-Prenylindol (**177**) in hoher Ausbeute und Selektivität erhalten werden (Schema 1). Für die weitere Funktionalisierung wurden drei verschiedene Routen entwickelt und evaluiert.



Schema 1: Optimierte 3-*tert*-Prenylierung von Indol (**179**) mit Alkohol **178**.^[118]

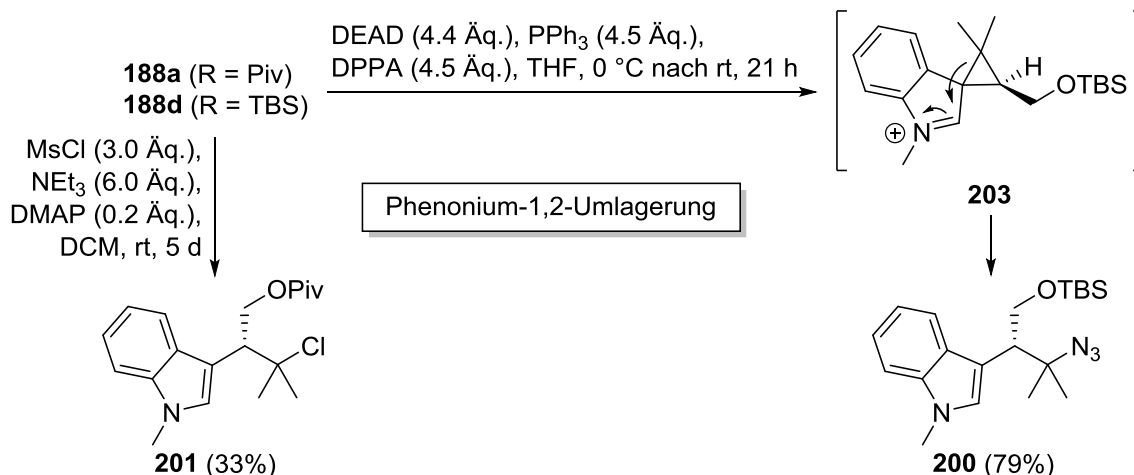
Sharpless-Dihydroxylierungs-/Umlagerungsroute zum $\beta^{2,3,3}$ -Tetramethyltryptophan **219**

Im ersten Ansatz wurde zunächst 3-*tert*-Prenylindol (**177**) *N*-methyliert und anschließend eine stereoselektive Sharpless-Dihydroxylierung mit DHQD₂PYR als Ligand durchgeführt.^[125] Das so erhaltene Diol **187** (87%, ee 74%) wurde am primären Alkohol geschützt und anschließend einige Reaktionen zur nukleophilen Substitution der sekundären Hydroxygruppe durch eine stickstoffhaltige Gruppe durchgeführt, die jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis führten. Auch eine Oxidation zum Keton und Kondensation mit Methylamin war nicht erfolgreich. Eine Sharpless-Aminohydroxylierung lieferte den zum gewünschten Produkt regioisomeren Aminoalkohol **196** in geringer Ausbeute (5%, Schema 2).



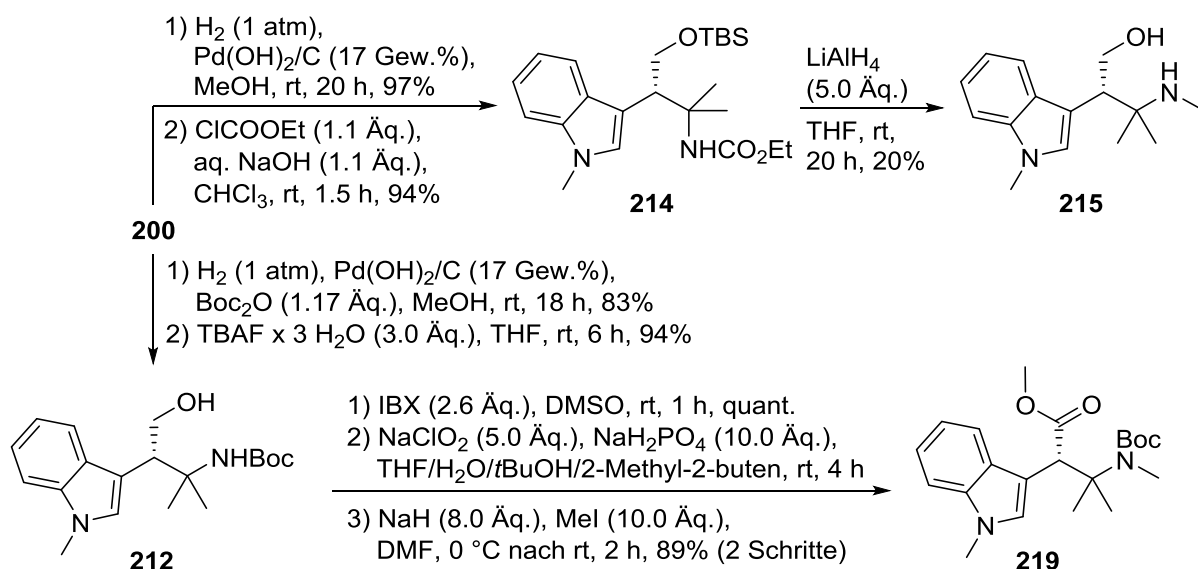
Schema 2: Sharpless-Dihydroxylierung und -Aminohydroxylierung des *tert*-Prenylindols **177**.

Eine unerwartete, Phenonium-artige 1,2-Arylumlagerung wurde bei der Umsetzung von Diol **188d** mit der Azidquelle DPPA unter Mitsunobu-Bedingungen beobachtet. Vermutlich über die *spiro*-Cyclopropan-Zwischenstufe **203** entstand der umgelagerte, silylgeschützte Azidoalkohol **200**. Die gleiche Umlagerung wurde auch bei der Umsetzung des Diols **188a** mit Mesylchlorid beobachtet und führte zu Chlorid **201**. Die Reaktion lief jeweils stereospezifisch ab und die Enantiomerenverhältnisse aus der Sharpless-Dihydroxylierung blieben erhalten (Schema 3).



Schema 3: 1,2-Arylumlagerung bei der Umsetzung der Diole **188a** und **188d**.

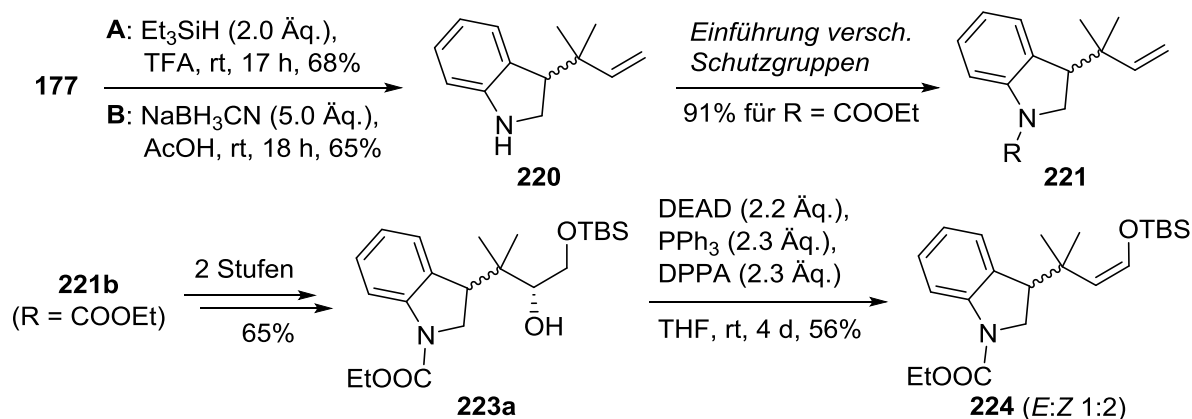
Azidoalkohol **200** konnte in das $\beta^{2,3,3}$ -Tetramethyltryptophan **219** überführt werden (Schema 4). Dazu war es vorteilhaft, den Azidoalkohol **200** zunächst zum Boc-geschützten Amin **212** zu reduzieren und die *N*-Methylgruppe erst nach Oxidation zur Aminosäure einzuführen. Durch diese Sequenz konnte der Methylester **219** in hohen Ausbeuten (69% ausgehend von Azidoalkohol **200**) erhalten werden. Die Installation der *N*-Methylgruppe war auch über Ethylcarbamat **214** auf Oxidationsstufe des Alkohols möglich, wobei nur eine geringe Ausbeute von 20% des *N*-methylierten Alkohols **215** erzielt werden konnte (Schema 4).



Schema 4: Synthese des $\beta^{2,3,3}$ -Tetramethyltryptophans **219** sowie Zugang zum *N*-methylierten Aminoalkohol **215** über Carbamat **214**.

Indolin-Route

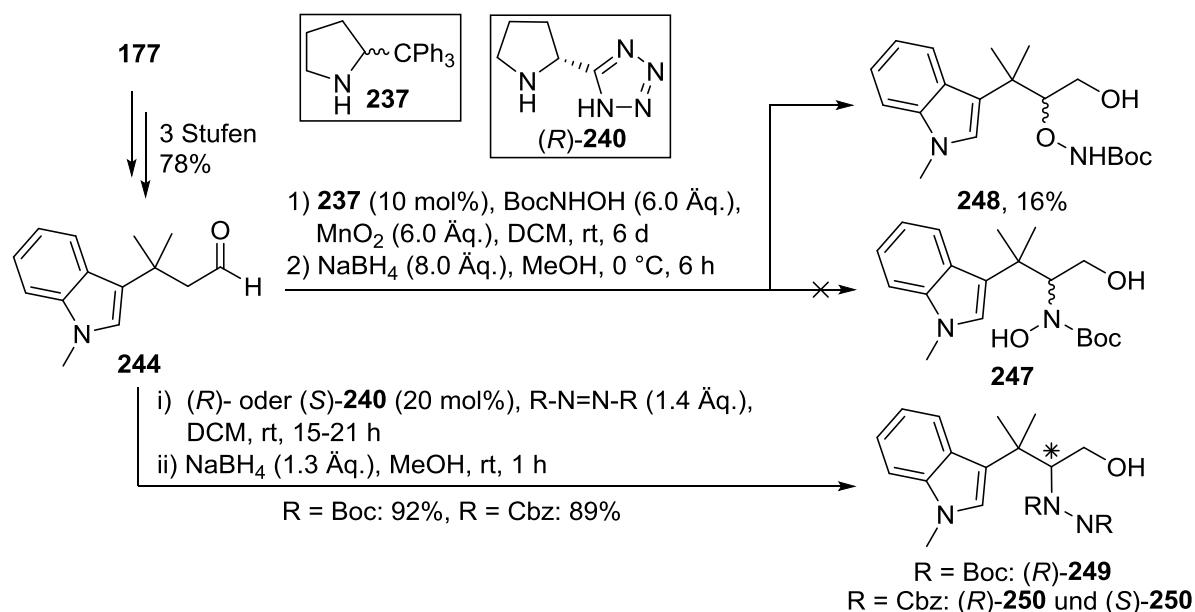
Eine Alternative schien die Reduktion von Indol **177** zu Indolin **220** darzustellen, die die in Schema 3 beschriebene 1,2-Arylumlagerung verhindern sollte. Die Methylierung des Indolstickstoffatoms führte zu einem instabilen Produkt, sodass eine Reihe weiterer Schutzgruppen getestet wurde. Als am effektivsten erwies sich dabei die Schützung als Ethylcarbamat. Nach Überführung des geschützten Indolins **221b** in das einfach geschützte Diol **223a** wurde erneut eine Umsetzung mittels Mitsunobu-Reaktion versucht. Durch Eliminierung wurde statt des erwarteten Azids der Alkenylsilylether **224** erhalten (Schema 5).



Schema 5: Die Indolin-Route lieferte den Alkenylsilylether **224** statt des erwarteten Azids.

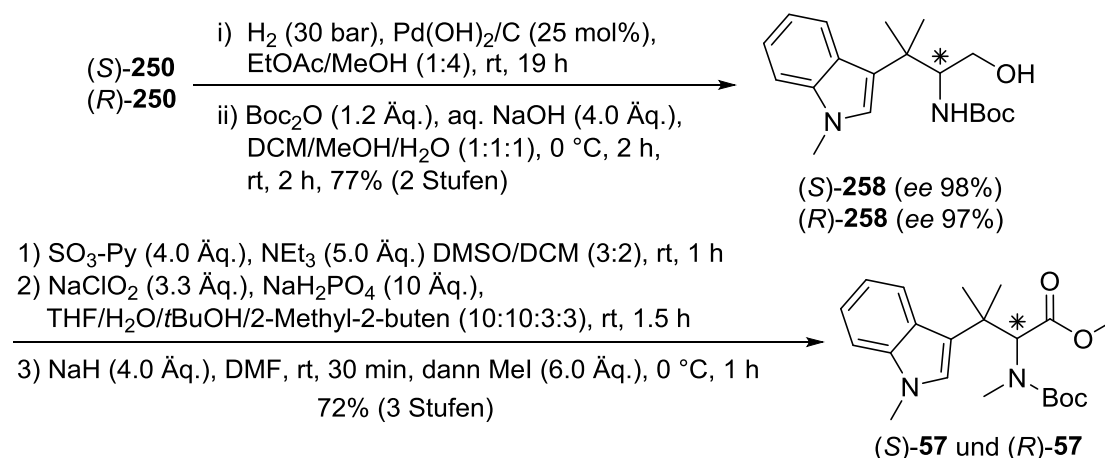
Organokatalysierte α -Hydrazinierung

Die de novo-Synthese des Tetramethyltryptophans **57** gelang über eine organokatalysierte Umsetzung des Aldehyds **244**, der in drei Stufen aus Alken **177** erhalten wurde. Mit Maruokas Hydroxyaminierung^[186] sollte bei dessen Umsetzung mit Boc-Hydroxylamin, MnO₂ und dem Tritylkatalysator **237** der *N*-Hydroxyaminoalkohol **247** erhalten werden. Jedoch wurde ausschließlich das aminooxylierte Produkt **248** isoliert. Die α -Hydrazinierung mit Azodicarboxylaten war hingegen in exzellenten Ausbeuten möglich und lieferte die Boc- und Cbz-Hydrazindicarboxylate **249** und **250** in 89% bzw. 92% Ausbeute (Schema 6). Vom (*R*)-Boc-Derivat (*R*)-**249** (dargestellt mit (*S*)-**240** als Katalysator) wurde eine Kristallstruktur aufgenommen.^[196]



Schema 6: Organokatalysierte Umsetzungen des Aldehyds **244**.

Die Hydrazindicarboxylate **249** und **250** sollten anschließend durch eine N-N-Spaltung in den Boc-geschützten Aminoalkohol **258** überführt werden. Nach einigen Misserfolgen gelang eine effiziente Spaltung mit H₂-Überdruck (30 bar) und Pd(OH)₂/C als Katalysator, sodass nach Boc-Schätzung die Boc-Aminoalkohole (*S*)-**258** und (*R*)-**258** erhalten wurden (Schema 7).

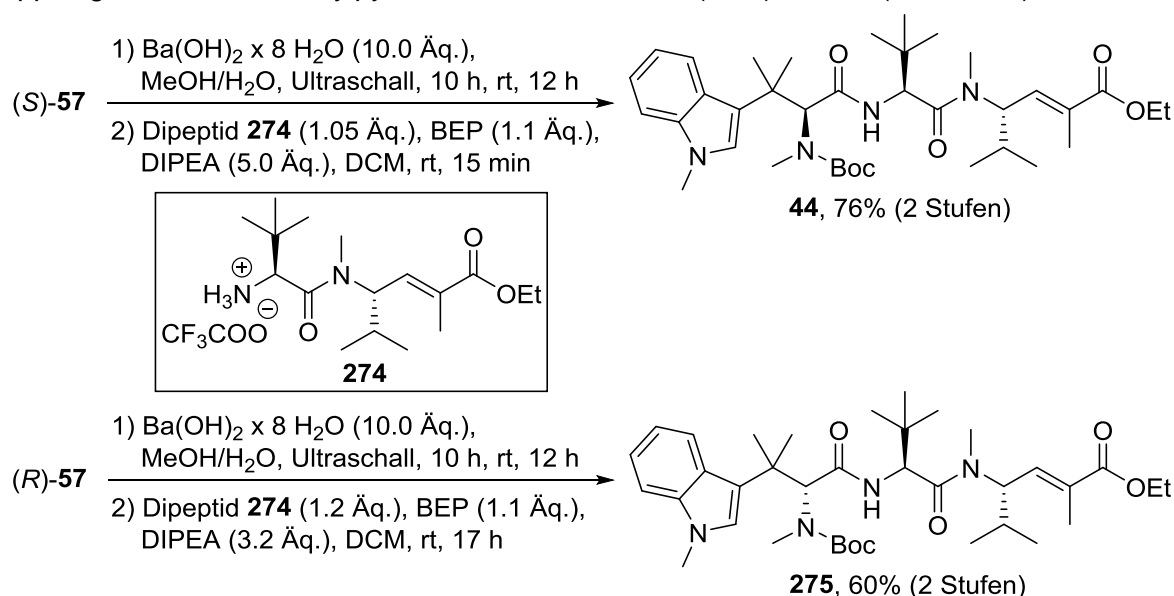


Schema 7: Erfolgreiche N-N-Spaltung der Cbz-Hydrazindicarboxylate (*R*)-**250** und (*S*)-**250** sowie Umwandlung zu den Methylestern (*R*)-**57** und (*S*)-**57**.

Die exzellente Enantioselektivität der α -Hydrazinierung konnte auf dieser Stufe durch HPLC-Analyse der Verbindungen (*R*)-**258** und (*S*)-**258** an chiraler Phase bewiesen werden. Beide Enantiomere wurden anschließend in die Tetramethyltryptophan-Methylester (*R*)-**57** und (*S*)-**57** überführt, wobei die Verbindung (*S*)-**57** literaturbekannt war (Schema 7).^[56] Die Sequenz lieferte Tetramethyltryptophan **57** in 31.2% Ausbeute über 11 Stufen und war damit besser als die Zugänge von Andersen et al.^[30] und Durst et al.^[56]

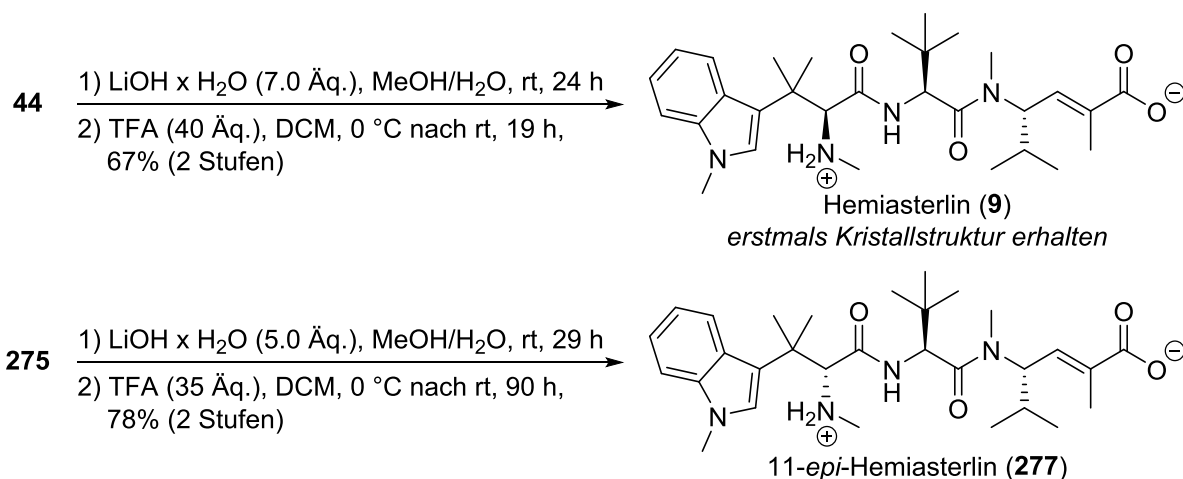
Totalsynthese von Hemiasterlin und 11-*epi*-Hemiasterlin

Die Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) erfolgte ausgehend von (*S*)-**57**, während aus der Verbindung (*R*)-**57** das 11-Epimer **277** zugänglich war. Dazu wurden die Methylester zunächst verseift und anschließend mit Dipeptid **274**^[30] zu den Tripeptiden **44** und **275** gekuppelt. Für das 11-Epimer **275** wurde eine Ausbeute von 60% erzielt, während mit weiter optimierten Bedingungen das geschützte Hemiasterlin **44** in 76% Ausbeute erhalten werden konnte. Als gut geeignet stellten sich eine Verseifung unter Ultraschalleinwirkung sowie die Peptidkupplung mit 2-Brom-1-ethylpyridiniumtetrafluoroborat (BEP) heraus (Schema 8).^[114]

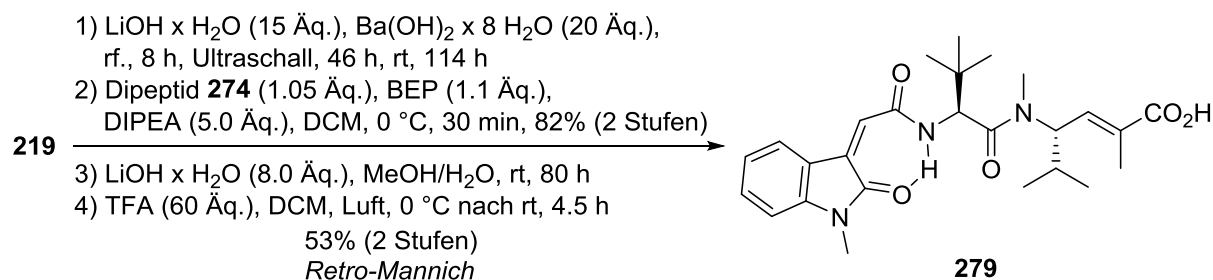


Schema 8: Effiziente Verseifung und Peptidkupplung zu den Tripeptiden **44** und **275**.

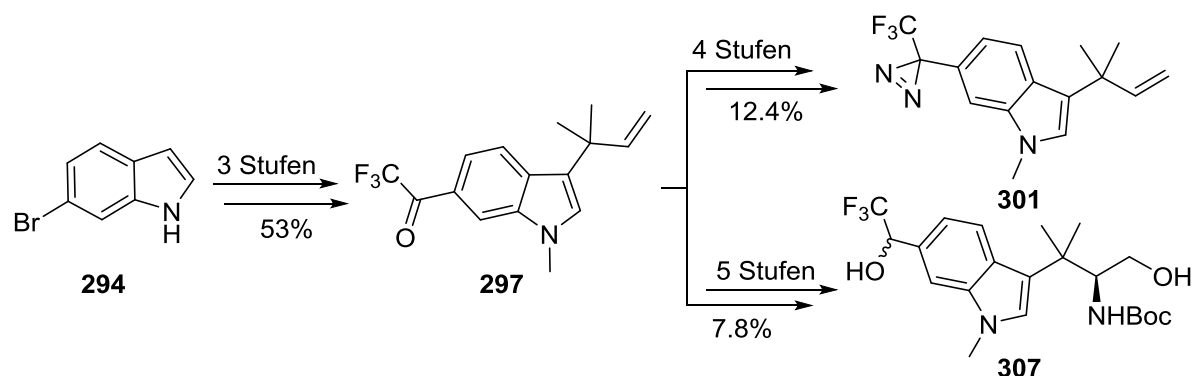
Die finale Abspaltung der Boc- und Ethylester-Schutzgruppen wurde analog zu Andersen et al. realisiert. Durch genaue Kontrolle der TFA-Stoffmenge wurden Hemiasterlin (**9**) und 11-*epi*-Hemiasterlin (**277**) in guter Ausbeute (67% bzw. 78%) erhalten (Schema 9).^[119] Sowohl eine neuartige Synthese von Tetramethyltryptophan **57** als auch die Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) konnten in Rahmen dieser Arbeit erreicht werden. Der Naturstoff **9** konnte im 60 mg-Maßstab in hoher Reinheit erhalten werden, sodass erstmals die Aufnahme von dessen Kristallstruktur möglich war. Dabei zeigte sich die räumliche Ausrichtung der Tetramethyltryptophan-Einheit als deutlich verschieden zur für den Hemiasterlin-Methylester berichteten Kristallstruktur. Die hohen Zytotoxizitäten von Hemiasterlin (**9**) wurden in eigenen Zytotoxizitätsmessungen bestätigt.

Schema 9: Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) sowie seines 11-Epimers **277**.*Versuchte Synthese eines „umgelagerten Hemiasterlins“*

Nach Etablierung der Hemiasterlin-Totalsynthese wurde eine Umwandlung der $\beta^{2,3,3}$ -Aminosäure **219** in ein „umgelagertes Hemiasterlin“ avisiert. Während die Kupplung mit Dipeptid **274** noch gelang, wurde nach Abspaltung der Schutzgruppen das Alkylidenindolinon **279** vermutlich über eine Retro-Mannich-Reaktion erhalten (Schema 10).

Schema 10: Zugang zum Alkylidenindolinon **279** über eine Retro-Mannich-Reaktion.*Arbeiten zur Darstellung von diazirinylierten Tetramethyltryptophanen*

Für die Derivatisierung von Tetramethyltryptophan **57** mit einer photoaktivierbaren Diazirinegruppe wurden erste, vielversprechende Ansätze gefunden (Schema 11).



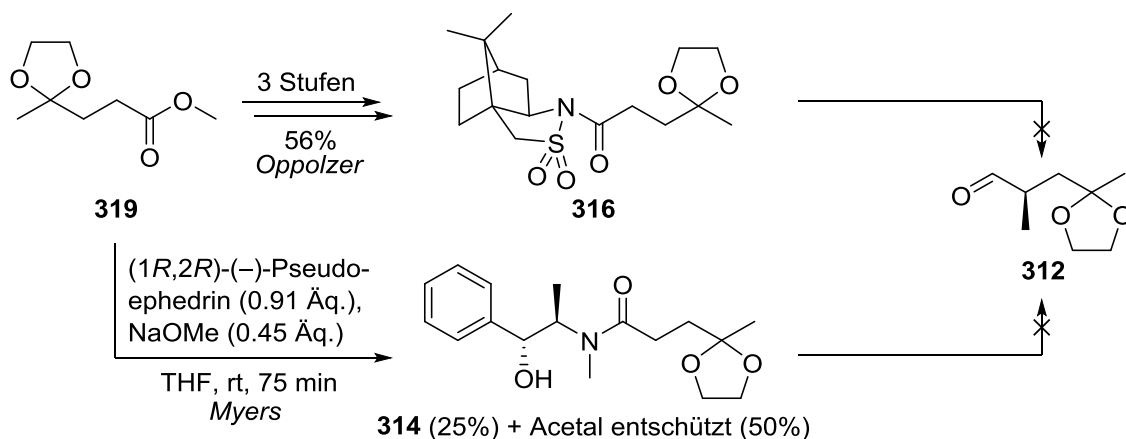
Schema 11: Ansätze zur Darstellung eines Diazirin-funktionalisierten Tetramethyltryptophans.

Die *tert*-Prenylierung (Schema 1) ließ sich auch auf 6-Bromindol (**294**) anwenden, sodass nach Methylierung und Trifluoracetylierung das Trifluoracetylketon **297** erhalten wurde (53%,

3 Stufen). Dieses konnte in das Diazirin **301** (12.4%, 4 Stufen) überführt werden, welches analog zur entwickelten Hydrazinierungs-Route weiter umgesetzt werden könnte. Keton **297** erschien auch als geeignetes Substrat für die direkte Umsetzung in der Hydrazinierungs-Route und wurde in einem ersten Testlauf bis zum Boc-Aminoalkohol **307** transformiert (7.8%, 5 Stufen), bei dem die Trifluoracetylketogruppe zum Alkohol reduziert worden war.

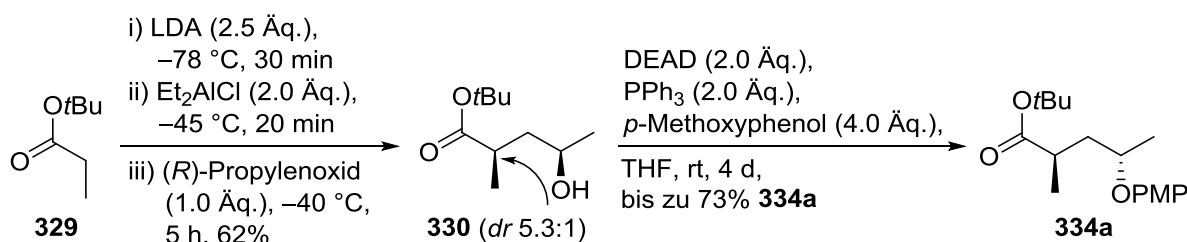
Synthese des Tetraketid-Teils von Seragamid A

Der zweite Teil der Arbeit befasste sich mit der Synthese des Depsipeptids Seragamid A (**110**). Eine neuartige Synthese des Tetraketid-Teils, der auch in anderen bedeutenden Naturstoffen wie Jasplakinolid (**99**) und Geodiamolid A (**104**) vorkommt, sollte etabliert werden. Bei dieser sollte die Doppelbindung mittels Negishi-Kreuzkupplung installiert werden (vgl. Abbildung 1).^[240] Die dafür nötige Aldehydvorstufe **312** sollte zunächst mittels asymmetrischer Alkylierung des Lävulinats **319** synthetisiert werden. Allerdings konnte weder mit Oppolzer-^[248,249] noch mit Myers-Methodik^[246] die methylierte Verbindung **312** erhalten werden (Schema 12).



Schema 12: Nicht erfolgreiche Zugänge zum Aldehyd **312** über asymmetrische Alkylierung.

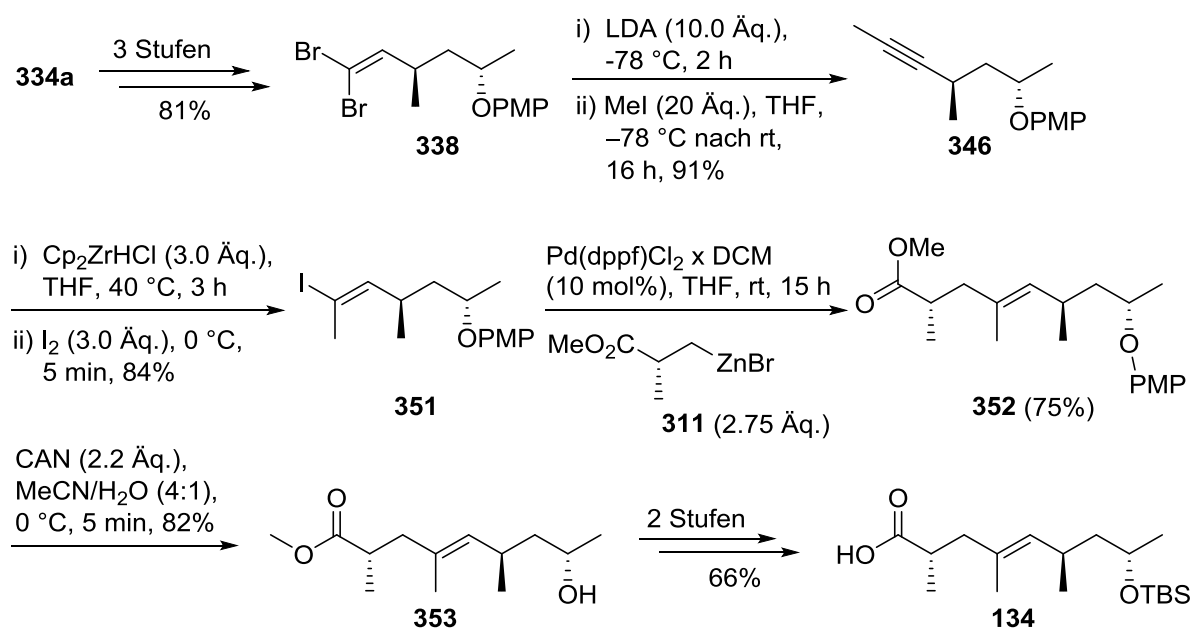
Erfolgreich war die stereoselektive Öffnung von (*R*)-Propylenoxid (*R*-**126**) mit dem Aluminium-esterenolat von *tert*-Butylpropionat (**329**) nach Taylor et al., die den γ -Hydroxyester **330** in 62% Ausbeute (*dr* 5.3:1) lieferte.^[254] Nach Mitsunobu-Reaktion und säulenchromatographischer Trennung der Diastereomere konnte der geschützte Hydroxyester **334a** erhalten werden.



Schema 13: Zugang zum Hydroxyester **330** über die Taylor-Route^[254] und Inversion des Stereozentrums unter Mitsunobu-Bedingungen.

Der Hydroxyester **334a** wurde in drei Stufen zum Dibromolefin **338** umgesetzt, welches zunächst mittels LDA/Mel^[263] in das methylierte Alkin **346** und anschließend über eine Hydrozirkonierung in das (*E*)-Iodalken **351** überführt wurde. Dieses konnte nach Optimierung in einer guten Ausbeute von 75% mit der chiralen Organozinkspezies **311** gekuppelt werden, welche

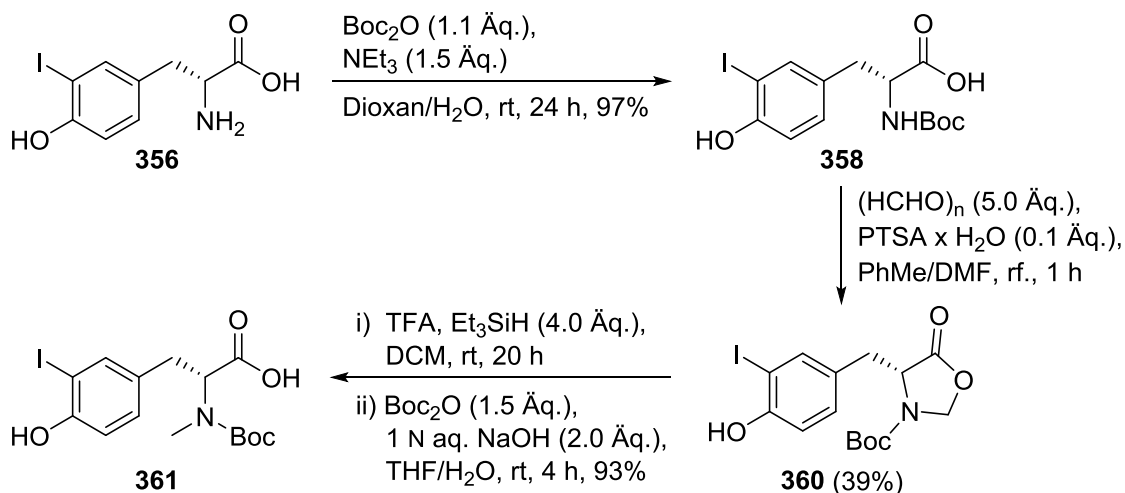
nach Knochel et al. dargestellt werden konnte (Schema 14).^[272] Aus Kupplungsprodukt **352** ließen sich die beiden monogeschützten Hydroxycarbonsäuren **134** und **353** einfach erhalten. Damit wurde eine kurze und effiziente Synthese des Tetraketid-Teils von Seragamid A (**110**) entwickelt, die das diastereomerenreine, einfach geschützte Tetraketid **353** in 27.8% Ausbeute über acht Stufen ausgehend vom bekannten Hydroxyester **330** lieferte. Damit konnten ähnlich hohe Ausbeuten wie bei den besten Ansätzen von Ghosh et al.,^[106g] Shioiri et al.^[107e] und Maier et al.^[110e] erhalten werden, die jeweils ein Tetraketid mit freier Carbonsäure und geschützter Hydroxyfunktion darstellten. Die in dieser Arbeit entwickelte Methode verwendet als einzige eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung als Schlüsselschritt, welche vielfältige Variationsmöglichkeiten für die Synthese von Tetraketid-Derivaten bietet.



Schema 14: Überführung des Hydroxyesters **334a** in das Iodalken **351**, dessen Negishi-Kupplung mit Organozinkspezies **311** und Überführung in die Tetraketide **134** und **353**.

Synthese des Tripeptid-Teils von Seragamid A

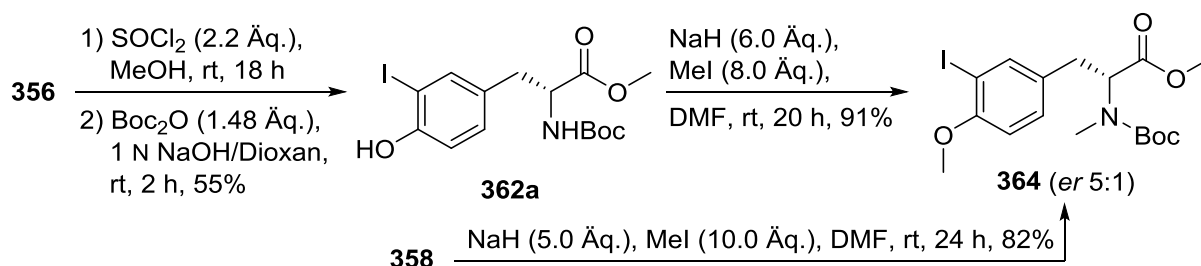
Um zum Tripeptid-Teil von Seragamid A (**110**) zu gelangen, musste zunächst der nicht kommerziell erhältliche Iodtyrosin-Baustein **361** dargestellt werden (Schema 15).



Schema 15: Synthese des *N*-methylierten Iodtyrosins **361** über Oxazolidinon **360**.

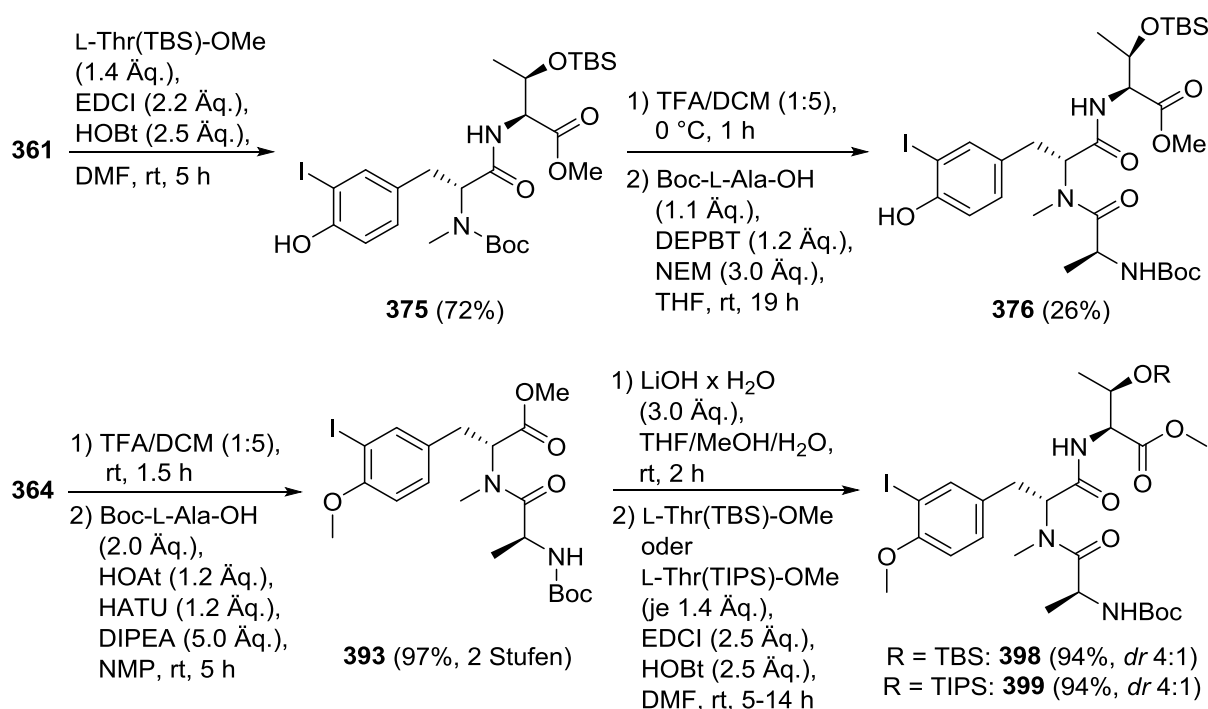
Im ersten Ansatz wurde D-3-Iodtyrosin (**356**)^[277] in zwei Stufen in das Oxazolidinon **360** überführt.^[276] Dieses wurde anschließend reduktiv mittels TFA/Triethylsilan geöffnet, und nach in situ-Boc-Schätzung wurde Iodtyrosin-Baustein **361** erhalten (Schema 15). Die Ausbeute für die Oxazolidinon-Synthese war mit maximal 39% nicht zufriedenstellend.

Eine Alternative war die zweistufige Überführung des Iodtyrosins **356** in den Boc-geschützten Methylester **362a**, welcher mittels Natriumhydrid/Iodmethan doppelt methyliert wurde. Alternativ konnte auch Boc-Iodtyrosin **358** direkt dreifach methyliert werden. Dabei kam es zu einer Teilepimerisierung des Stereozentrums der Zielaminosäure **364**. (ee 67%, Schema 16).



Schema 16: Zugang zum Iodtyrosin-Baustein **364** über Methylierungen.

Die Kupplung zunächst am N-Terminus von Iodtyrosin **364** mit Boc-L-Alanin gefolgt von der Kupplung am C-Terminus mit L-Thr(TBS)-OMe (**368**) oder L-Thr(TIPS)-OMe (**370**) lief in deutlich höheren Ausbeuten als in umgekehrter Reihenfolge ab und lieferte die Tripeptide **398** und **399** in hohen Ausbeuten (je 91% ausgehend von Iodtyrosin **364**, *de* 60%, Schema 17).

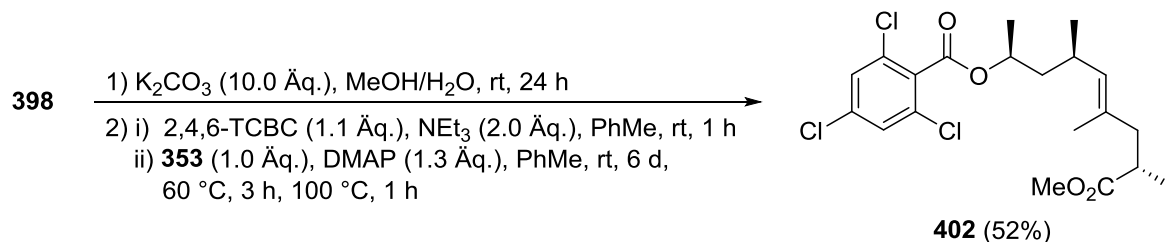


Schema 17: Synthese der Tripeptide **376**, **398** und **399** und Einfluss der Kupplungsreihenfolge.

Synthese eines offenkettigen Seragamids A

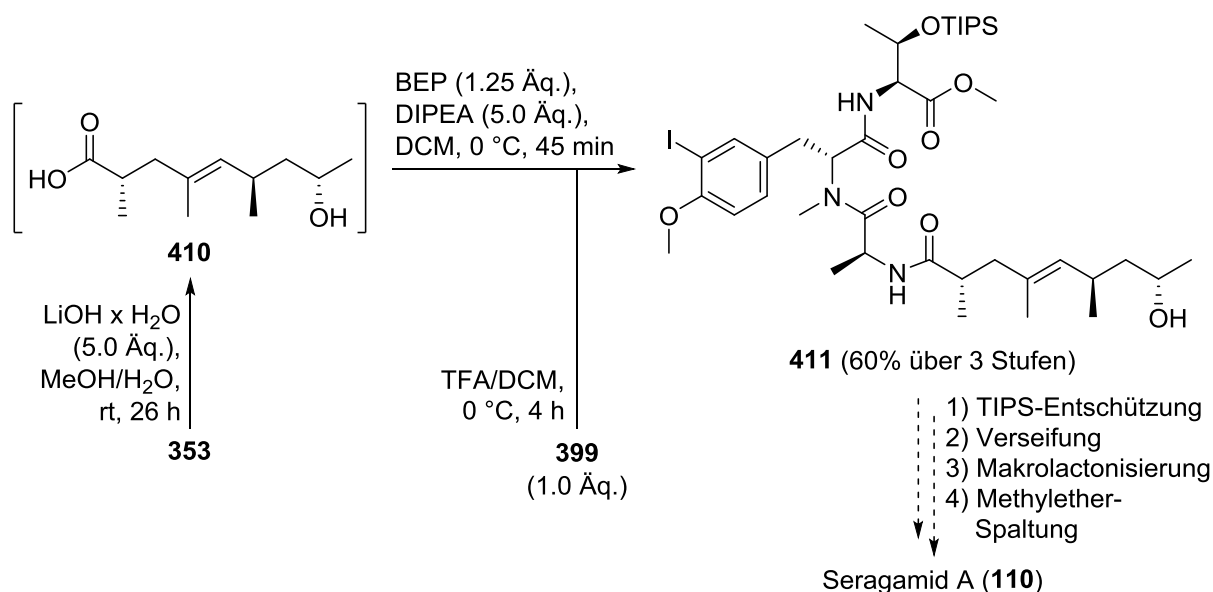
Nachdem sowohl die Tripeptide **398** und **399** als auch die Tetraketide **134** und **353** erfolgreich dargestellt worden waren, erfolgten im letzten Teil dieser Arbeit Versuche zur Verknüpfung der

Bausteine. Die Veresterung des Alkohols **353** mit dem am C-Terminus verseiften Tripeptid **398** führte nicht zum gewünschten Ester **403**. Bei Umsetzung unter Yamaguchi-Bedingungen^[292] konnte lediglich der mit dem Reagenz veresterte Baustein **402** isoliert werden (Schema 18).



Schema 18: Bildung des Trichlorbenzoylesters **402**.

Die Verknüpfung des Tetraketids **352** mit TIPS-Tripeptid **399** gelang über eine BEP-vermittelte Amidbildung. Dabei waren die Abspaltung sowohl der PMP-Schutzgruppe als auch die Verseifung des Methylesters des Bausteins **352** vor der Kupplung vorteilhaft. Die Kupplung der nicht isolierten Hydroxycarbonsäure **410** mit Tripeptid **399** lieferte das noch dreifach geschützte „offenkettige Seragamid A“ **411** in einer guten Ausbeute von 60% über drei Stufen. Die Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe sowie die Verseifung des Methylesters von Naturstoffvorläufer **411** waren in Testversuchen möglich. Eine erfolgreiche Makrolactonisierung sowie Entfernung des phenolischen Methylethers würde den Naturstoff **110** liefern (Schema 19).



Schema 19: Synthese des „offenkettigen Seragamids A“ **411** mit möglichen letzten Schritten zum Naturstoff **110**.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Einleitung

Die Welt der Naturstoffe bietet vielfältiges Potential insbesondere in der Erforschung neuer Wirkstoffe und Medikamente. Naturstoffe werden definitionsgemäß von lebenden Organismen produziert, bei denen sie teils eine elementare Rolle für ihr Überleben spielen. Neben den Naturstoffen, die Organismen zum Überleben benötigen, gibt es auch sogenannte Sekundärmetabolite, die auf den ersten Blick keine kritische Funktion haben, allerdings zum Beispiel als Reaktion auf bestimmte Umwelteinflüsse von manchen Organismen abgeschieden werden.^[1] Während bis vor einigen Jahrzehnten primär die Erforschung von Naturstoffen aus nicht-marinen Quellen im Fokus stand, wurden in den letzten Jahren mehr und mehr marine Organismen als vielversprechende Lieferanten biologisch aktiver Moleküle entdeckt. Marine Organismen leben oft in einem sehr eng begrenzten, mit zahlreichen Spezies bevölkerten Lebensraum wie einem Riff zusammen. Einige Riffbewohner sind sessil, sodass sie zur Verteidigung und Bekämpfung von Fressfeinden auf sehr spezialisierte Abwehrmechanismen und somit hochpotente Naturstoffe zurückgreifen müssen.^[2] Die Fortschritte in der Erforschung mariner Lebensräume und der Extraktionsverfahren gesammelter Proben^[3] führen zu einer hohen Anzahl neuer mariner Naturstoffe, die jedes Jahr aus verschiedenen Quellen wie Bakterien, Algen, Schwämmen oder Mollusken isoliert werden. 2015 wurden beispielsweise 1340 neue Naturstoffe aus marinen Quellen isoliert.^[4]

Aufgrund ihrer ungewöhnlichen Molekülgerüste und Substitutionsmuster gewinnen marine Naturstoffe eine wachsende Bedeutung für die pharmazeutische Industrie. Bislang sind sieben marine Naturstoffe von der FDA (U. S. Food and Drug Administration, US-amerikanische Arzneimittelbehörde) zur Behandlung verschiedener Krankheiten zugelassen und eine größere Anzahl weiterer mariner Naturstoffe in klinischen Tests.^[5] Dabei werden teils für den gleichen Naturstoff sehr diverse Einsatzgebiete erforscht. Als Beispiel sei an dieser Stelle Bryostatin-1 (**1**) genannt, dessen Struktur in Abbildung 2 links dargestellt ist. Bryostatin-1 (**1**) ist ein Makrolacton, welches erstmals 1982 von Pettit et al. isoliert wurde.^[6] Obwohl die erste Totalsynthese erst 2011 veröffentlicht wurde,^[7] wurden schon vorher durch Isolierung große Mengen des Naturstoffs **1** für klinische Studien gegen eine Reihe von Erkrankungen gewonnen. Während sich die Hoffnungen auf eine gute Wirkung in der Krebstherapie nicht

[1] O. O. Ige, L. E. Umore, S. Aribio, *ISRN Mater. Sci.* **2012**, 1-20.

[2] A. Aneiros, A. Garateix, *J. Chromatogr. B* **2004**, *803*, 41-53.

[3] T. A. Johnson, M. V. C. Morgan, N. A. Aratow, S. A. Estee, K. V. Sashidhara, S. T. Loveridge, N. L. Segraves, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 359-364.

[4] J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 235-294.

[5] <http://marinepharmacology.midwestern.edu/clinPipeline.htm>, abgerufen am 25.01.2018.

[6] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, B. L. Herald, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846-6848.

[7] G. E. Keck, Y. B. Poudel, T. J. Cummins, A. Rudra, J. A. Covell, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 744-747.

erfüllten,^[8] wird Bryostatin-1 (**1**) nun in klinischen Tests auf seine Wirkung in der HIV-Therapie^[9] und gegen die Alzheimer-Krankheit untersucht.^[10]

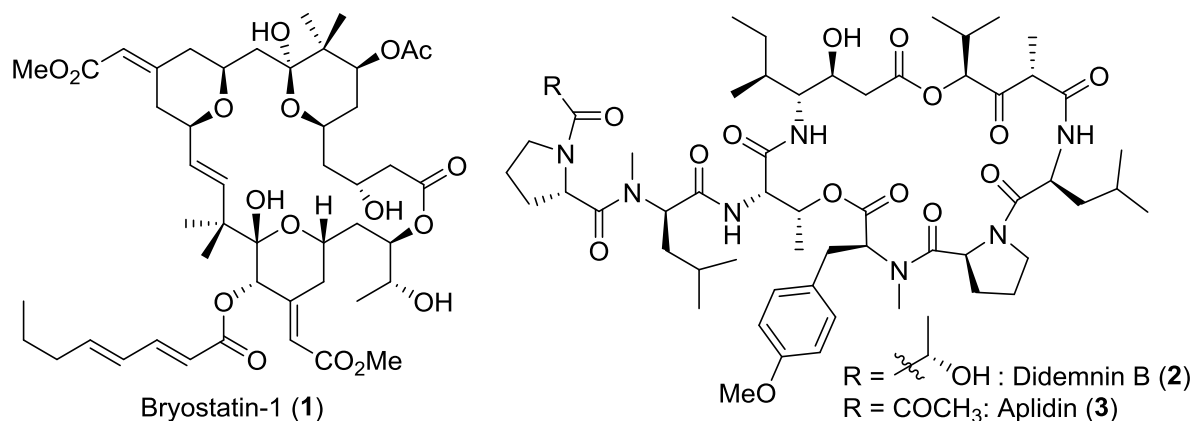


Abbildung 2: Strukturen von Bryostatin-1 (**1**), Didemnin B (**2**) und Aplidin® (**3**).

Eine in puncto Bioaktivität besonders interessante Gruppe mariner Naturstoffe stellen marine Peptide dar. Dabei handelt es sich oft um kleine Peptide mit einer Länge von nur wenigen Aminosäuren, die teils ungewöhnliche, nicht-proteinogene Aminosäuren enthalten. Auch größere Makrostrukturen kommen jedoch vor. Marine Peptide können eine große Bandbreite an Wirksamkeiten aufweisen. So wurden für Vertreter dieser Naturstoffklasse unter anderem antibakterielle, antifungale, Anti-Protozoon- und Anti-Malaria-Wirkung berichtet.^[11] Am bedeutendsten ist jedoch die teilweise stark zytotoxische Wirkung einiger Verbindungen. Marine Peptide wirken dafür nach verschiedenen Wirkmechanismen. So können sie Caspase-kontrollierte Apoptose auslösen, das Tubulin-Polymerisations-/Depolymerisationsgleichgewicht stören oder die Angiogenese, die ein wichtiger Faktor bei der Tumorentstehung ist, beeinflussen.^[12] Eine Reihe von marinen Peptiden oder davon abgeleiteten Strukturen befinden sich in der Medikamentenentwicklung. Eines der bekanntesten Beispiele ist das Depsipeptid Dehydrodidemnin B (**3**, Markenname Aplidin®). Dieses hat Phase III-Tests gegen multiples Myelom erfolgreich absolviert und befindet sich im Prozess der klinischen Zulassung als Krebsmedikament.^[5] Beim Naturstoffderivat Aplidin (**3**) wurde die Milchsäure-Einheit des Naturstoffs Didemnin B (**2**) durch eine Pyruvat-Einheit ersetzt, was die Zytotoxizität gegenüber gesunden Zellen merklich senkt.^[13]

[8] a) J. A. Zonder, A. F. Shields, M. Zalupski, R. Chaplen, L. K. Heilbrun, P. Arlauskas, P. A. Philip, *Clin. Cancer Res.* **2001**, 7, 38-42. b) F. H. Blackhall, M. Ranson, J. A. Radford, B. W. Hancock, M. Soukup, A. T. McGown, A. Robbins, G. Halbert, G. C. Jayson, *Br. J. Cancer* **2001**, 84, 465-469.

[9] C. Gutiérrez, S. Serrano-Villar, N. Madrid-Elena, M. J. Pérez-Elías, M. E. Martín, C. Barbas, J. Ruipérez, E. Muñoz, M. A. Muñoz-Fernández, T. Castor, S. Moreno, *AIDS* **2016**, 30, 1385-1392.

[10] J. Cummings, G. Lee, T. Mortsdorf, A. Ritter, K. Zhong, *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* **2017**, 3, 367-384.

[11] A. M. S. Mayer, A. D. Rodríguez, O. Taglialatela-Scafati, N. Fusetani, *Mar. Drugs* **2013**, 11, 2510-2573.

[12] L.-H. Zheng, Y.-J. Wang, J. Sheng, F. Wang, Y. Zheng, X.-K. Lin, M. Sun, *Mar. Drugs* **2011**, 9, 1840-1859.

[13] M. Tsukimoto, M. Nagaoka, Y. Shishido, J. Fujimoto, F. Nishisaka, S. Matsumoto, E. Harunari, C. Imada, T. Matsuzaki, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2329-2331.

Zugelassen ist mit Ziconotid („Prialt®“) ein marines Peptid, welches aus 25 Aminosäuren besteht. Ein weiteres zugelassenes Medikament, welches auf marinen Peptiden basiert, ist das seit 2011 verfügbare Brentuximab Vedotin (Adcetris®), bei dem es sich um ein sogenanntes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (engl. antibody drug conjugate, ADC) handelt. ADCs bestehen aus drei Hauptkomponenten. Ein Antikörper, der an spezifische Rezeptoren bindet, wie im Fall von Adcetris die CD30-Rezeptoren, stellt die Bindung an die Krebszelle her. Nach der Endocytose kommt es zur proteolytischen Spaltung des Linkers, bei dem es sich bei Adcetris um ein Dipeptid aus Citrullin und Valin handelt. Durch die Spaltung wird erst in der Zelle die zytotoxische Verbindung, hier Monomethylauristatin E (MMAE), freigesetzt. Abbildung 3 zeigt die Molekularstruktur der Wirkstoffeinheit von Adcetris®.^[14]

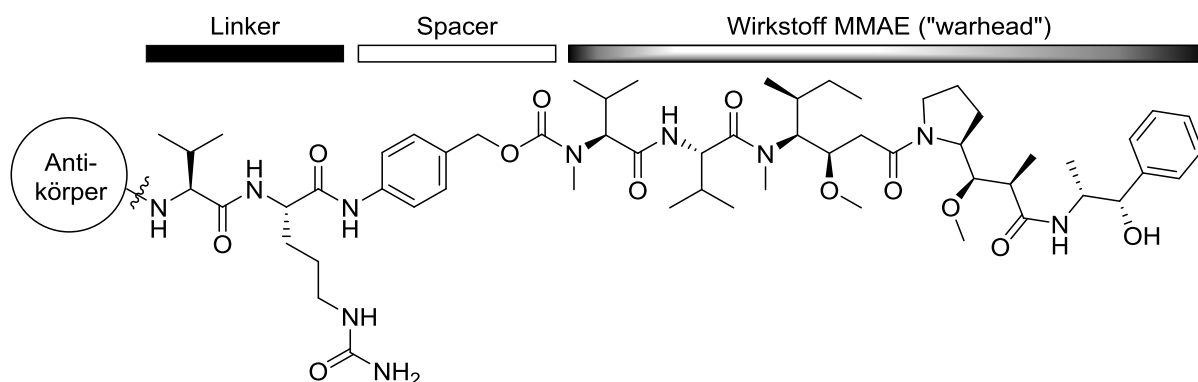


Abbildung 3: Struktur der Wirkstoffeinheit von Adcetris®.

Das ADC-Konzept bietet großes Potential für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente, da so Wirkstoffe eingesetzt werden können, die ansonsten eine zu hohe generelle Zytotoxizität auch gegenüber gesunden Zellen aufweisen würden. Einer der Naturstoffe, der sich als sog. „Warhead“ für ein solches ADC eignen könnte, ist das marine Tripeptid Hemiasterlin (**9**), dessen effiziente Totalsynthese in dieser Arbeit vorgestellt wird. Wie zahlreiche weitere marine Peptide^[15] kann Hemiasterlin (**9**) aus Schwämmen isoliert werden. Eine weitere Klasse hochaktiver mariner Peptide, die teils in den gleichen Schwämmen wie Hemiasterlin (**9**) gefunden werden können, sind die Jasplakinolid-artigen Naturstoffe. Diese beeinflussen die Actin-Dynamik in Zellen, sodass auch sie vielfältige biologische Wirkung aufweisen.^[16] Die Jasplakinolid-artigen Naturstoffe sind zyklische Depsipeptide mit einer Tetraketid- und einer Tripeptid-Einheit. Eine neuartige Synthese des Tetraketid-Teils dieser hochpotenten Substanzklasse sowie Arbeiten zur Totalsynthese des bislang noch wenig erforschten Seragamids A (**110**) sind das Thema des zweiten Teils dieser Arbeit.

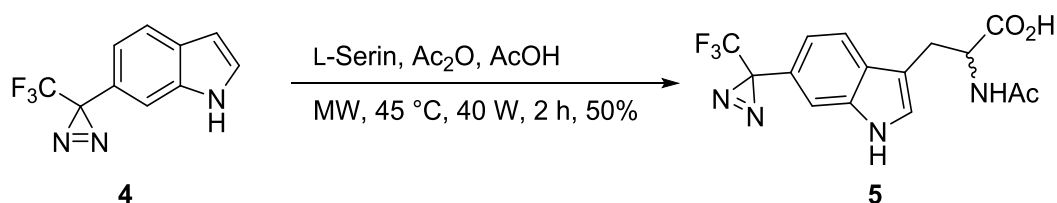
[14] N. M. Okeley, J. B. Miyamoto, X. Zhang, R. J. Sanderson, D. R. Benjamin, E. L. Sievers, P. D. Senter, S. C. Alley, *Clin. Cancer Res.* **2010**, 16, 888-897.

[15] N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1793-1806.

[16] J. C. Noro, J. A. Kalaitzis, B. A. Neilan, *Chem. Biodiversity* **2012**, 9, 2077-2095.

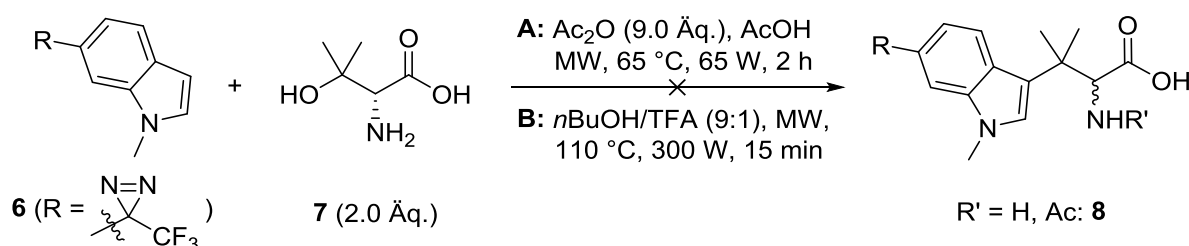
2.2 Zielsetzung der Arbeit

Aufgrund der interessanten Bioaktivitäten und strukturellen Vielfalt mariner Peptide sollten einige Aspekte zur Synthese und Modifikation derartiger Naturstoffe in dieser Arbeit untersucht werden. Eine Herausforderung waren die Totalsynthese des marinen Peptids Hemiasterlin (**9**) sowie dessen Derivatisierung mit einer photoaktivierbaren Gruppe. T. Wartmann gelang die Synthese eines „Phototryptophans“ **5** mit Diazirin-Funktion am C6-Kohlenstoffatom des Indols durch Kondensation des diazirinylierten Indols **4** mit L-Serin unter Mikrowellenbedingungen.^[48] Das daraus erzeugte „Photo-Hemiasterlin“ **32** hatte jedoch sämtliche Bioaktivität eingebüßt; vermutlich, da ihm die vier Methylgruppen, die Naturstoff **9** am Tryptophanteil besitzt, fehlten.^[48b]



Schema 20: Synthese des Phototryptophans **5** nach Wartmann und Lindel.^[48]

Die Synthese eines Tetramethyltryptophans oder des „Photo-Tetramethyltryptophans“ **8** nach Wartmanns Route stellte sich als nicht möglich heraus (Schema 21).^[115]



Schema 21: Versuchte Synthese des „Photo“-Tetramethyltryptophans **8** über Kupplung von Indol **6** mit β -Hydroxyvalin (**7**).^[115]

Ein Ziel dieser Arbeit war daher, einen neuartigen, effizienten Syntheseweg zur anspruchsvollen Tetramethyltryptophan-Einheit von Hemiasterlin (**9**) zu entwickeln. Die aufzufindende Route sollte sich sowohl für Tetramethyltryptophan als auch für ein diazirinyliertes Analogon wie **8** eignen, sodass drastische thermische Reaktionsbedingungen vermieden werden mussten. Weiterhin sollte die neue Synthese effizienter als die bislang bekannten Routen^[30,54,55,56] sein. Durch die anschließende Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) sollten die hohen Zytotoxizitäten des Naturstoffs in eigenen Messungen bestätigt werden.

Das zweite Projekt erforschte die Synthese zytotoxischer mariner Depsipeptide des Jasplakinolid-Typs. Für den gemeinsamen Tetraketid-Teil **125** sollte ein neuartiger, effizienter Zugang entwickelt werden, der in hohen Ausbeuten, wenigen Schritten und unter milden thermischen Bedingungen den Baustein **125** liefern sollte. Der Tripeptid-Teil des Naturstoffs Seragamid A (**110**) sollte dargestellt und mit Tetraketid **125** gekuppelt werden.

2.3 Hemiasterlin – ein stark zytotoxischer Naturstoff

2.3.1 Isolierung und Charakterisierung

Einen besonders interessanten Vertreter stark zytotoxischer mariner Peptide stellt das Hemiasterlin (**9**) dar. Dieses marine Peptid wurde erstmalig von Kashman et al. im Jahr 1994 aus dem marinen Schwamm *Hemiasterella minor* (Kirkpatrick), der in der Sodwana Bay in Südafrika gesammelt wurde, isoliert.^[17] Wenig später konnten auch Andersen et al. die Verbindung neben den Analoga Hemiasterlin A (**10**) und Hemiasterlin B (**11**) aus *Cymbastela* sp. gewinnen.^[18] Bei einer weiteren Isolierung aus *Siphonochalina* spp. konnte im Jahr 1999 der vierte Vertreter, Hemiasterlin C (**12**), gefunden werden,^[19] während erst 2014 von Quinn et al. das bislang letzte Struktur analogon Hemiasterlin D (**13**) und dessen Gewinnung aus dem australischen Schwamm *Pipestela candelabra* beschrieben wurde.^[20] Die Strukturen sind in Abbildung 4 dargestellt.

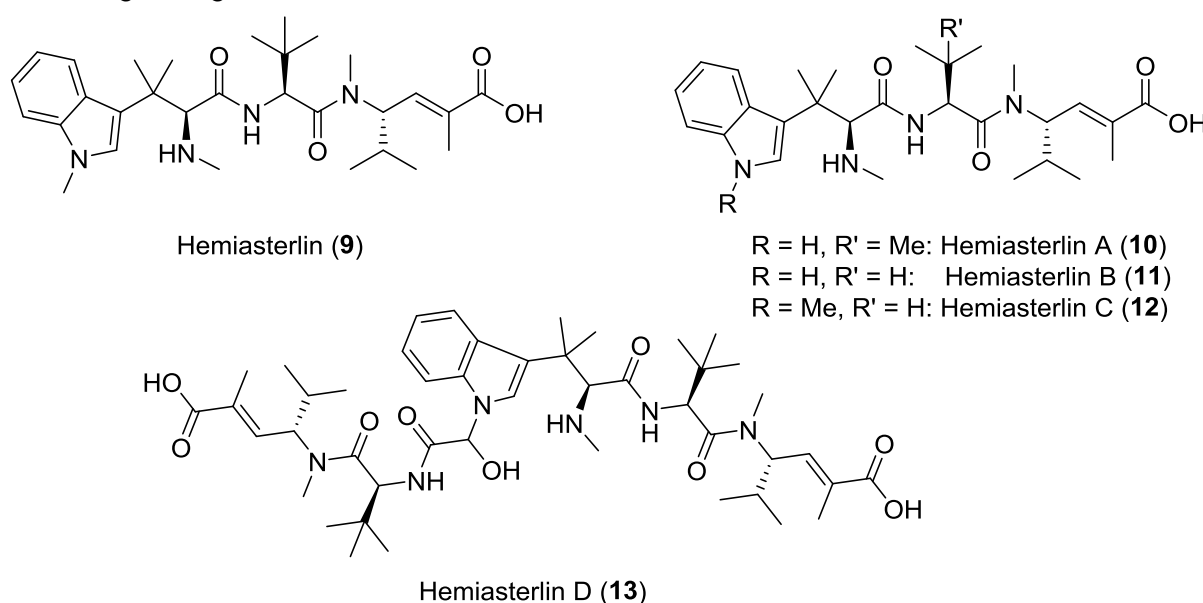


Abbildung 4: Strukturen der Substanzklasse der Hemiasterline.

Bei der Stammverbindung Hemiasterlin (**9**) handelt es sich um eine tripeptidische Struktur, die durch das Vorliegen einiger ungewöhnlicher Aminosäuren gekennzeichnet ist. Den C-Terminus bildet eine γ -Aminosäure mit einer (*E*)-konfigurierten Doppelbindung, die sich als *N*-methyliertes vinyloges Valin (NMVV) auffassen lässt. NMVV wurde 2017 auch im Naturstoff Cryptomaldamid aus dem marinen Cyanobakterium *Moorea producens* gefunden.^[21] Bei der

[17] R. Talpir, Y. Benayahu, Y. Kashman, L. Pannell, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4453-4456.

[18] J. E. Coleman, E. D. de Silva, F. Kong, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron* **1995**, 51, 10653-10662.

[19] W. R. Gamble, N. A. Durso, R. W. Fuller, C. K. Westergaard, T. R. Johnson, D. L. Sackett, E. Hamel, J. H. Cardellina II, M. R. Boyd, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1611-1615.

[20] T. D. Tran, N. B. Pham, G. A. Fechner, J. N. A. Cooper, R. J. Quinn, *Mar. Drugs* **2014**, 12, 3399-3415.

[21] R. B. Kinnel, E. Esquenazi, T. Leao, N. Moss, E. Mevers, A. R. Pereira, E. A. Monroe, A. Korobeynikov, T. F. Murray, D. Sherman, L. Gerwick, P. C. Dorrestein, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 1514-1521.

mittleren Aminosäure handelt es sich um L-*tert*-Leucin. *tert*-Leucin kommt auch in einigen anderen Naturstoffen vor^[22] und wird insbesondere für die Entwicklung neuer chiraler Auxiliare und Katalysatoren häufig verwendet.^[23] Einzigartig für die Substanzklasse der Hemiasterline ist hingegen die N-terminale Aminosäure, bei der es sich um ein tetramethyliertes (S)-Tryptophan handelt. Die Methylierung des Tryptophans spielt eine wesentliche Rolle in der Bioaktivität der Verbindungen, wie in Kapitel 2.3.2 näher ausgeführt wird. Die absolute Konfiguration der Aminosäuren im Hemiasterlin (**9**) konnte für das NMVV sowie *tert*-Leucin mittels Marfey's Methode^[24] aufgeklärt werden, während sich die absolute Konfiguration des Tetramethyltryptophans erst aus einer röntgenkristallographischen Untersuchung des Hemiasterlin-Methylesters ergab.^[25] Da Hemiasterlin (**9**) ein Tripeptid mit freiem N- und C-Terminus ist, musste auch die Möglichkeit eines Zwitterions diskutiert werden. Kashman et al. berichteten, dass im IR-Spektrum die charakteristische, breite O-H-Valenzschwingung einer Carbonsäure im Bereich von 3300-2600 cm⁻¹ fehlte. Hemiasterlin (**9**) ließ sich jedoch durch Behandlung mit Diazomethan in den korrespondierenden Methylester überführen. Die O-H-Valenzschwingung erschien außerdem gut sichtbar nach einer Acetylierung der NHMe-Gruppe des Tetramethyltryptophans. Eine ¹H,¹H-NOESY-Korrelation zwischen den Methylprotonen der NHMe-Gruppe sowie den Protonen der Doppelbindungs-Methylgruppe wurde als Hinweis auf das Vorliegen eines Zwitterions gedeutet. Diese Korrelation legte eine zyklische Konformation des Molekülgerüsts nahe, wobei das Proton der Carbonsäure auf die NHMe-Gruppe übertragen würde.^[17] Die Naturstoffe **10**, **11** und **12** unterscheiden sich von Hemiasterlin (**9**) durch die Abwesenheit einer oder beider Methylgruppen am Indol-Stickstoffatom bzw. an der *tert*-Leucinseitenkette. Ungewöhnlich ist hingegen das N,O-Halbacetal Hemiasterlin D (**13**), welches am Indolstickstoffatom über eine 2-Hydroxyessigsäure-Einheit mit einer zweiten Einheit des *tert*-Leucin-NMVDipeptids von Hemiasterlin (**9**) funktionalisiert ist. Die absolute Konfiguration der 2-Hydroxyessigsäure wurde bislang nicht aufgeklärt.

Zu den Hemiasterlinen existieren weitere strukturanaloge Naturstoffe, die auch aus marinen Schwämmen isoliert wurden. Gleichzeitig zum Hemiasterlin (**9**) wurde Milnamid A (**14**) entdeckt, welches Crews et al. aus dem Schwamm *Auletta* cf. *constricta* isolieren konnten.^[26] Während „Milnamid B“ ein anderer Name für Hemiasterlin (**9**) ist, gelangen fast zeitgleich die Entdeckungen von Milnamid C (**15**) in *Auletta* sp. und Milnamid D (**16**) in *Cymbastela* sp.,^[27] die mit dem Auffinden der im Vergleich zu Milnamid A, C und D demethylierten Analoga Milnamid E (**17**), F (**18**) und G (**19**) erweitert wurden.^[20] Der signifikante Unterschied der Strukturen ist eine zusätzliche Verbrückung zwischen dem C2-Kohlenstoffatom des Indolrings und der NHMe-Gruppe der Aminosäure, sodass Tetrahydro- und Dihydro- β -carbolinsysteme

[22] A. S. Bommaris, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2851-2888.

[23] a) U. Schöllkopf, H.-J. Neubauer, *Synthesis* **1982**, 861-864. b) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012-10014.

[24] P. Marfey, *Carlsberg Res. Commun.* **1984**, 49, 591-596.

[25] J. E. Coleman, B. O. Patrick, R. J. Andersen, S. J. Rettig, *Acta Cryst.* **1996**, C52, 1525-1527.

[26] P. Crews, J. J. Farias, R. Emrich, P. A. Keifer, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2932-2934.

[27] a) Milnamid C: R. N. Sonnenschein, J. J. Farias, K. Tenney, S. L. Mooberry, E. Lobkovsky, J. Clardy, P. Crews, *Org. Lett.* **2004**, 6, 779-782. b) Milnamid D: C. Chevallier, A. D. Richardson, M. C. Edler, E. Hamel, M. K. Harper, C. M. Ireland, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3737-3739.

vorliegen. Ebenfalls sehr ähnlich zu den Stammverbindungen Hemiasterlin A (**10**) bzw. Hemiasterlin (**9**) sind die Criamide A (**20**) und B (**21**), welche im Vergleich zu den Naturstoffen **10** und **9** um eine L-Arginineinheit am C-Terminus verlängert sind (Abbildung 5).^[18]

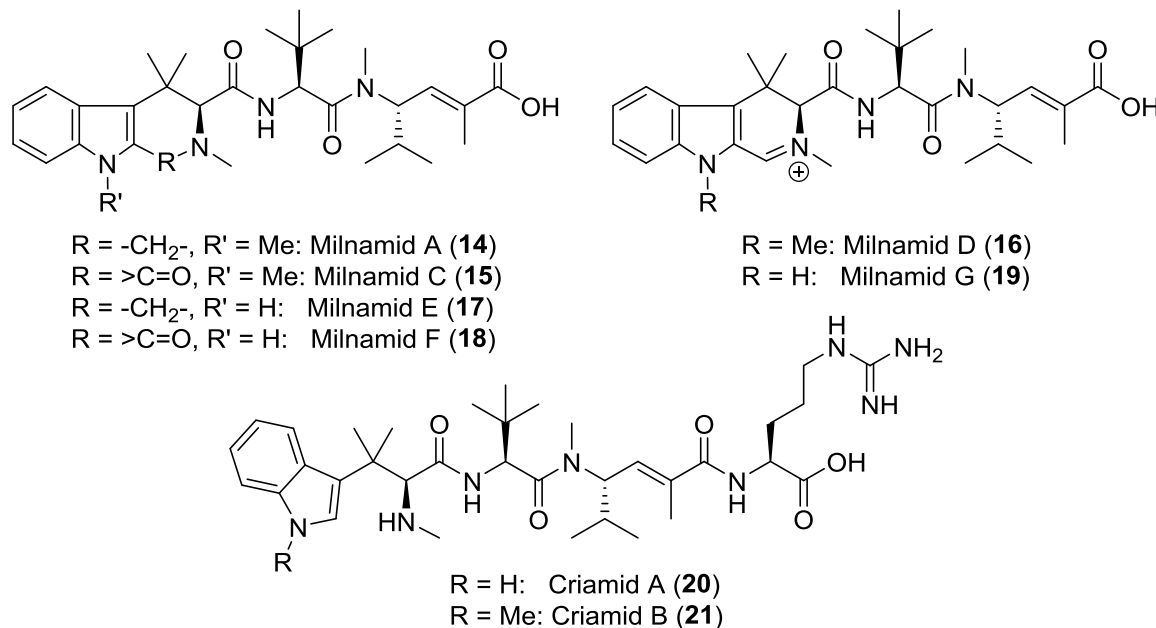


Abbildung 5: Strukturen der Milnamide **14-19** und Criamide **20-21**.

Bis auf *Hemiasterella minor*^[17] und *Pipestela candelabra*^[20] wurden alle Schwämme, die diese Naturstoffe enthielten, in verschiedenen Riffen in Papua-Neuguinea gesammelt, sodass durchaus von einem Hotspot einzigartiger mariner Peptide gesprochen werden kann. Neben den Hemiasterlin-artigen Naturstoffen wurden in vielen Vertretern weitere zytotoxische Verbindungen, insbesondere Depsipeptide aus der Jasplakinolid-Naturstoffklasse, gefunden (s. dazu Kap. 2.4.1).^[17,18,20,26,27]

2.3.2 Biologische Wirkung und Bindungsmodus

Bereits Kashman et al. berichteten über eine mögliche zytotoxische Wirkung von Hemiasterlin (**9**) gegenüber murinen P388-Krebszellen; aufgrund einer möglichen Verunreinigung des isolierten Naturstoffs mit Jasplakinolid (**99**, Abbildung 9) wurde jedoch keine vollständige Testreihe durchgeführt. Im Verlauf der Isolierung weiterer Derivate wurde einige Zytotoxizitäts-Assays gegenüber verschiedenen Krebszelllinien durchgeführt (Tabelle 1).^[18,19,20,27,28] Wie zu erkennen ist, weist Hemiasterlin (**9**) eine äußerst potente Zytotoxizität teils im subnanomolaren Bereich gegenüber verschiedenen Krebszelllinien auf. Besonders wirksam zeigte sich der Naturstoff **9** gegenüber der Brustkrebs-Zelllinie MCF7 (0.3 nM) sowie gegenüber der Dickdarm-Krebszelllinie COLO-205 (0.2 nM) und der Prostatakrebs-Zelllinie PC3, bei der Quinn et al. einen IC_{50} -Wert von 0.05 nM bestimmten.^[20] In dieser Arbeit wurde ebenfalls die vergleichbare Nicht-Krebszelllinie NFF mit Hemiasterlin (**9**) behandelt, wobei ein IC_{50} -Wert von 0.4 nM ermittelt wurde. Daraus folgerten Quinn et al., dass Hemiasterlin (**9**) eine gewisse Selektivität gegenüber Krebszellen aufweisen könnte, was im Lichte einer therapeutischen Anwendung sehr vorteilhaft wäre, um gesundes Gewebe möglichst wenig zu schädigen.^[20] Auffällig waren die geringe Aktivität des Naturstoffs **9** gegenüber der LOX-Melanom-Zelllinie

sowie die von verschiedenen Autoren bestimmten, stark abweichenden Werte gegenüber der Melanom-Zelllinie MDA-MB-435. Eine Erklärung wurde dafür nicht gegeben.^[19,27a]

Tabelle 1: In verschiedenen Arbeiten bestimmte Zytotoxizitäten von Hemiasterlin (**9**).

Zelllinie ^[a]	IC ₅₀ (nM)
P388	0.09 ^[18]
MCF7	0.3 ^[28]
U373	22.8 ^[18]
HEY	2.7 ^[18]
A498	42.6 ^[19]
SF539	2.5 ^[19]
COLO-205	0.2 ^[19]
LOX	>3000 ^[19]
MDA-MB-435	29.2 ^[19] /0.3 ^[27a]
HCT116 ^[b]	6.8 ^[27b]
HCT116 ^[c]	3.0 ^[27b]
PC3	0.05 ^[20]
NFF	0.4 ^[20]

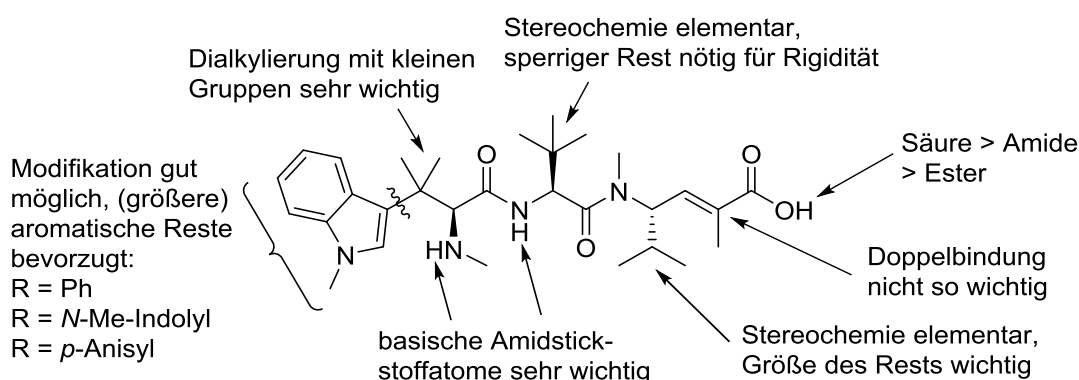
[a] P388: Leukämie (Maus), MCF7: Brustkrebs (Mensch), U373: Glioblastom (Mensch), HEY: Eierstockkrebs (Mensch), A498: Nierenkrebs (Mensch), SF539: Gliosarkom (Mensch), COLO-205: Dickdarmkrebs (Mensch), LOX: Hautkrebs (Mensch), MDA-MB-435: Melanom (Mensch), HCT116: Dickdarmkrebs (Mensch), PC3: Prostatakrebs (Mensch), NFF: Neonatale Vorhaut-Fibroblasten (Mensch); [b] HCT116 p53+/+ (Wildtyp); [c] HCT116 p53 -/- (Mutante)

Außer Hemiasterlin (**9**) selbst weisen auch die meisten anderen Naturstoffe aus dieser Substanzklasse zytotoxische Aktivitäten auf. Hemiasterlin A (**10**), welches im Vergleich zu Hemiasterlin (**9**) nicht über dessen Methylsubstituenten am Indol-Stickstoffatom verfügt, wies eine um den Faktor 5-10 schwächere Aktivität auf,^[19] während die Hemiasterline B (**11**) und C (**12**) deutlich abfielen (ca. 50-100-fach schlechter).^[18,19] Interessanterweise war Hemiasterlin D (**13**) trotz des sterisch anspruchsvollen Peptidrests am Indol-Stickstoffatom nur um den Faktor 10 weniger aktiv als die Stammverbindung **9**.^[20] Deutlich schlechter toleriert wurde eine größere Modifizierung am C-Terminus von Hemiasterlin (**9**). Criamid B (**21**), welches dort noch mit einem L-Argininrest verknüpft ist, war um mehrere Größenordnungen weniger potent als der Naturstoff **9**.^[28] Weniger eindeutig stellte sich das Bild bei Zytotoxizitätsassays der Milnamide dar. Während Ireland et al. beim Vergleich der Wirkung auf HCT116-Dickdarmkrebszellen eine deutlich höhere Aktivität von Milnamid D (**16**) gegenüber Milnamid A (**14**) feststellten,^[27b] zeigte sich in der Arbeit von Quinn et al. Milnamid A (**14**) als deutlich aktiver gegenüber PC3-Prostatakrebszellen als Milnamid D (**16**). Milnamid C (**15**) und E (**17**) waren gegen diese Zellen weniger zytotoxisch als Milnamid A (**14**). Milnamid F (**18**) und G (**19**) stellten sich als fast inaktiv heraus.^[20] Allen Arbeiten gemeinsam war jedoch, dass die

[28] R. Andersen, J. Coleman, D. de Silva, F. Kong, E. Piers, D. Wallace, M. Roberge, T. Allen, WO 96/33211, **1996**.

Milnamide stets weniger bioaktiv als Hemiasterlin (**9**) waren, sodass die β -Carbolinstruktur der Milnamide nicht weiter untersucht wurde.

Zusammengefasst handelt es sich bei den Hemiasterlin-artigen Naturstoffen um eine Substanzklasse mit hohem medizinischem Potential. Die biologische Zielstruktur von Hemiasterlin (**9**) ist Tubulin, welches in Zellen als α,β -Heterodimer und als polymere Struktur (Mikrotubuli) vorliegt. Naturstoff **9** bindet an die Vinca-Domäne und beeinflusst so die Stabilität der Zellen sowie deren Zellteilung, sodass sich die zytotoxische Wirkung gegenüber sich besonders schnell teilenden Krebszellen ergibt.^[29] Aufgrund der modularen Struktur des Tripeptids Hemiasterlin (**9**) bieten sich zahlreiche Möglichkeiten zur Strukturmodifikation des Naturstoffs, um einerseits deren Synthese zu vereinfachen und andererseits noch bessere Bioaktivitäten und Wirkprofile zu erreichen. Nach der Etablierung einiger synthetischer Zugänge zu den Aminosäure-Bausteinen von Hemiasterlin (**9**) sowie zum Naturstoff selbst (vgl. Kap. 2.3.4) standen daher Studien der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (SAR) im Fokus sowohl des akademischen als auch des wirtschaftlichen Interesses. Besondere Pionierarbeit leisteten die Forschergruppe von Andersen et al. mit der Darstellung einer ersten Substanzbibliothek^[30] sowie ein Team von Wyeth Research unter der Leitung von Arie Zask, welches dieses Arbeiten am von Andersen et al. entwickelten Phenylderivat HTI-286 (**26**, s. u.) vertiefte (Schema 22).^[31]



Schema 22: SAR für Hemiasterlin (**9**) basierend auf Versuchen zur Strukturmodifizierung, adaptiert nach Andersen et al. und Zask et al.^[30,31]

Andersen et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Isopropylgruppe der γ -Aminosäure in (S)-Konfiguration sehr wichtig für hohe Bioaktivitäten war.^[30] Die Derivatisierung des C-Terminus als Amid oder Ester war möglich, allerdings sanken die Zytotoxizitäten mit zunehmender Substituentengröße. Die Reduktion der Doppelbindung war hingegen ohne

[29] a) H. J. Anderson, J. E. Coleman, R. J. Andersen, M. Roberge, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1997**, 39, 223-226. b) R. Bai, N. A. Durso, D. L. Sackett, E. Hamel, *Biochemistry* **1999**, 38, 14302-14310.

[30] J. A. Nieman, J. E. Coleman, D. J. Wallace, E. Piers, L. Y. Lim, M. Roberge, R. J. Andersen, *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 183-199.

[31] A. Zask, G. Birnberg, K. Cheung, J. Kaplan, C. Niu, E. Norton, R. Suayan, A. Yamashita, D. Cole, Z. Tang, G. Krishnamurty, R. Williamson, G. Khafizova, S. Musto, R. Hernandez, T. Annable, X. Yang, C. Discafani, C. Beyer, L. M. Greenberger, F. Loganzo, S. Ayral-Kaloustian, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4774-4786.

dramatischen Aktivitätsverlust möglich, wobei bei reiner Substratkontrolle zwei Diastereomere im Verhältnis 87:13 entstanden. Das Hauptdiastereomer war fast so aktiv wie die Stammverbindung **26**, woraus Zask et al. schlussfolgerten, dass die Doppelbindung im Naturstoff **9** nicht als Elektrophil an der Bindung zur biologischen Zielstruktur beteiligt ist, sondern vielmehr ebenso wie der *tert*-Butylrest des *tert*-Leucins die optimale Konformation des Moleküls fixiert.^[31] Dieser Rest konnte zwar variiert werden, je kleiner die Substituenten jedoch wurden, desto weniger aktiv waren die entsprechenden Derivate. Eine Quaternisierung der NHMe-Gruppe des Tetramethyltryptophans oder eine Methylierung des *tert*-Leucin-Stickstoffatoms führten zu vollständig inaktiven Verbindungen, sodass die Basizität dieser Stickstoffatome elementar für die Bioaktivität Hemiasterlin-artiger Moleküle ist. Faszinierendweise sind die beiden Alkylgruppen am quartären Kohlenstoffatom der N-terminalen Aminosäure für eine gute Bioaktivität sehr bedeutsam. Das Weglassen derselben oder die Einführung größerer Substituenten führte zu einer deutlichen Aktivitätsminderung.

Die am besten für strukturelle Modifikationen zugängliche Position des Moleküls war der Indolring des Tetramethyltryptophans, der sich durch kleine Gruppen leidlich und durch größere, aromatische oder aliphatische Gruppen ausgezeichnet substituieren ließ.^[30,31] Mit diesem Ergebnis konfrontiert vermuteten Zask et al., dass sich der Indolring von Hemiasterlin (**9**) entweder in einer räumlich ausgedehnten Region der Bindungsstelle oder aber in einer lösungsmittel exponierten Region befände.^[31] In den letzten Jahren wurde somit eine Vielzahl von Hemiasterlin-Analoga entwickelt, die hauptsächlich am N-Terminus verschiedenste Reste aufwiesen. Abbildung 6 zeigt einige der in den letzten 15 Jahren entwickelten Hemiasterlin-Derivate.^[32] Der *N*-Methylindolsubstituent wurde zum Beispiel statt am Pyrrolteil am benzoiden Teil mit dem restlichen Dipeptid verknüpft (**25**, Mitte rechts)^[32a] oder durch ein Furan-substituiertes Vinylamid ersetzt (**23**, oben rechts).^[32b] Neben der Änderung am N-Terminus wurden auch am C-Terminus einige Modifikationen vorgenommen. Zask et al. stellten beispielsweise mehrere Hemiasterlin-Dolastatin-Hybride wie die Verbindung **22** her^[32c] und italienische Forscher ersetzten die ganze γ -Aminosäure durch ein aromatisches Analogon (**24**, Mitte links).^[32d]

Zwei Analoga waren besonders erfolgreich. Das Phenylderivat HTI-286 (**26**) wurde unter dem Namen Taltobulin von Wyeth als Medikament gegen bestimmte solide Tumoren evaluiert (Abbildung 6 unten links). Nachdem im in vitro-Versuch gegenüber MCF7-Zellen eine noch höhere Zytotoxizität als für Hemiasterlin (**9**) bestimmt wurde ($IC_{50} = 0.08$ nM),^[30] wurde die Entwicklung von Wyeth nach einer erfolgreichen Phase I-Studie in Phase II jedoch eingestellt.^[33] Wie sich herausstellte, war nach einiger Zeit vermehrte Resistenzbildung bestimmter Krebszelltypen gegenüber HTI-286 (**26**) eingetreten. Anders als bei anderen

[32] Ausgewählte Hemiasterlin-Derivate: a) G. Lesma, I. Bassanini, R. Bortolozzi, C. Colletto, R. Bai, E. Hamel, F. Meneghetti, G. Rainoldi, M. Stucchi, A. Sacchetti, A. Silvani, G. Viola, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11633-11644. b) C. P. The, T. A. D. Thi, T. P. Hoang, Q. A. Ngo, D. T. Doan, T. H. N. Thi, T. P. Thi, T. H. V. Thi, M. Jean, P. van de Weghe, T. N. Van, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2244-2246. c) A. Zask, J. Kaplan, S. Musto, F. Loganzo, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17667-17671. d) G. Lesma, A. Sacchetti, R. Bai, G. Basso, R. Bortolozzi, E. Hamel, A. Silvani, N. Vaiana, G. Viola, *Mol. Divers.* **2014**, 18, 357-373.

[33] M. S. Butler, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 475-516.

Tubulin-beeinflussenden Zytostatika wie Paclitaxel war der Transporter P-Glycoprotein (PGP) nicht überexprimiert. Die Resistenz erfolgte stattdessen über Punktmutationen am α - und β -Tubulin, welche die Stabilität der Mikrotubuli erhöhten, sowie eine andere ATP-abhängige Pumpe als PGP.^[34] Neuere Arbeiten ermittelten vielversprechende Resultate bei der in vivo-Behandlung von Ratten mit Prostata- und Blasenkarzinomen mit HTI-286 (**26**).^[35] Allerdings folgten aus diesen Arbeiten bislang keine neuen klinischen Studien.

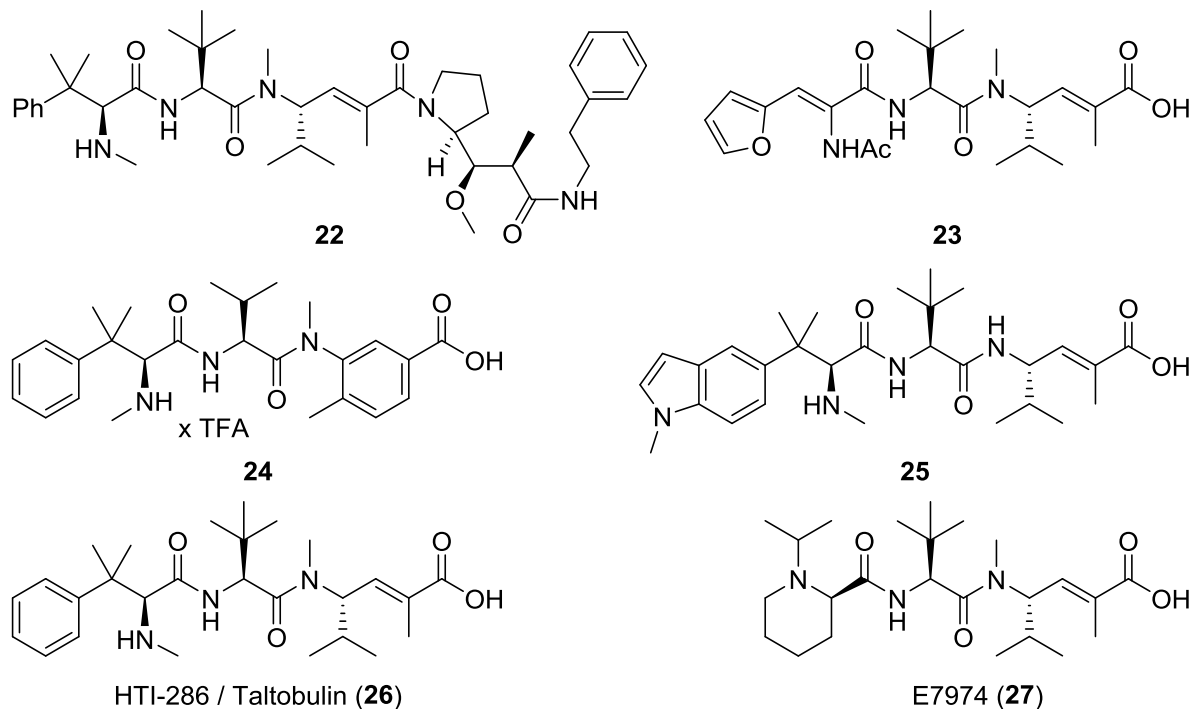


Abbildung 6: Verschiedene Derivate des Hemiasterlins (**9**).^[30,32,36]

Ein neueres Hemiasterlin-Derivat namens E7974 (**27**) wurde von Eisai Inc. entwickelt (Abbildung 6 unten rechts). Dieses wurde ebenfalls am N-Terminus modifiziert, indem die komplette Tetramethyltryptophan-Einheit des Naturstoffs **9** durch eine *N*-Isopropyl-D-pipecolinsäureeinheit ersetzt wurde. Durch die *N*-Isopropylgruppe bildet der neue Rest die Sterik der Originalereinheit nach, sodass E7974 (**27**) über den gleichen Wirkmechanismus wie Hemiasterlin (**9**) bei geringerer Toxizität gegenüber gesunden Zellen verfügt.^[36] Das Derivat **27** wurde in mehreren Phase I-Studien gegenüber soliden Tumoren getestet. Wenngleich die Resultate eine gewisse Wirksamkeit nahelegten,^[37] erreichte E7974 (**27**) Phase II nicht.

[34] a) M. S. Poruchynsky, J.-H. Kim, E. Nogales, T. Annable, F. Loganzo, L. M. Greenberger, D. L. Sackett, T. Fojo, *Biochemistry* **2004**, *43*, 13944-13954. b) F. Loganzo, M. Hari, T. Annable, X. Tan, D. B. Morilla, S. Musto, A. Zask, J. Kaplan, A. A. Minnick Jr., M. K. May, S. Ayral-Kaloustian, M. S. Poruchynsky, T. Fojo, L. M. Greenberger, *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1319-1327.

[35] a) B. A. Hadaschik, S. Ettinger, R. D. Sowery, A. Zoubeydi, R. J. Andersen, M. Roberge, M. E. Gleave, *Int. J. Cancer* **2008**, *122*, 2368-2376. b) B. A. Hadaschik, H. Adomat, L. Fazli, Y. Fradet, R. J. Andersen, M. E. Gleave, A. I. So, *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14*, 1510-1518. c) Y. Matsui, B. A. Hadaschik, L. Fazli, R. J. Andersen, M. E. Gleave, A. I. So, *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 2402-2411.

[36] G. Kuznetsov, K. TenDyke, M. J. Towle, H. Cheng, J. Liu, J. P. Marsh, S. E. R. Schiller, M. R. Spyvee, H. Yang, B. M. Seletsky, C. J. Shaffer, V. Marceau, Y. Yao, E. M. Suh, S. Campagna, F. G. Fang, J. J. Kowalczyk, B. A. Littlefield, *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 2852-2860.

[37] a) S. Madajewicz, N. J. Zojwalla, A. G. Lucarelli, P. Hentschel, J. Giardelli, E. L. Schuck, I. Krivelevich, B. Y. Wong, N. J. Vogelzang, S. Sharma, *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 2550-2550. b) C. M.

Obwohl sich die originalen, Hemiasterlin-analogen Wirkstoffe **26** und **27** aktuell nicht mehr in klinischen Tests befinden, sind Hemiasterlin-artige Naturstoffe weiterhin ein hochaktuelles Thema in der Wirkstoffforschung, wie sich in mehreren neuen Publikationen und Patenten aus den Jahren 2015 bis 2017 niederschlägt. In diesen wird der Einbau sowohl des Naturstoffs **9** als auch der Derivate **26** und **27** in ADCs beschrieben, welche die potente Zytotoxizität selektiv an Krebszellen mit bestimmten Rezeptoren zum Einsatz bringen sollen.^[38] Hemiasterlin (**9**) bleibt damit auch über 20 Jahre nach seiner Entdeckung ein heißes Thema.

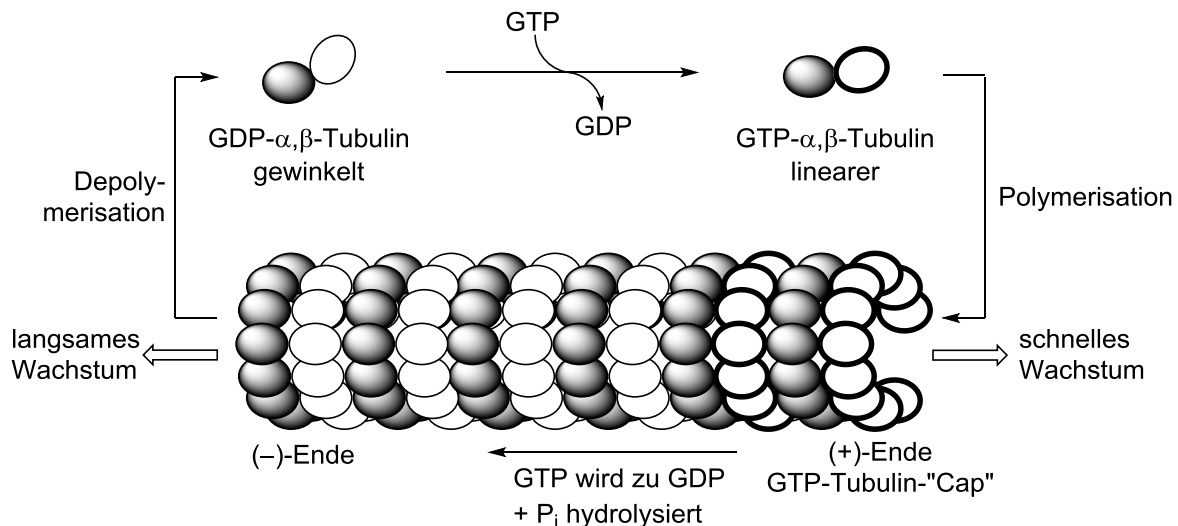
Im Zuge der Erforschung neuer Derivate und Wirkstoffkandidaten wuchs auch das Wissen über die genaue Interaktion der Hemiasterlin-artigen Peptide mit Tubulin und Mikrotubuli. In Schema 23 zeigt zum besseren Verständnis eine vereinfachte Visualisierung des Polymerisations-/Depolymerisationsgleichgewichts von Tubulin und Mikrotubuli.^[39] Tubulin existiert in mehreren verschiedenen Formen, wobei für die Bildung von Mikrotubuli hauptsächlich α - und β -Tubulin relevant sind. Diese beiden Formen sind globuläre Proteine und bilden ein geknicktes α,β -Heterodimer aus (oben links). Durch die Anbindung von Guanosintriphosphat (GTP) an die β -Untereinheit ändert sich räumliche Anordnung des Heterodimers zu einer lineareren Form (oben rechts). Diese ist in der Lage, mit weiteren gleichen Einheiten zunächst linear zu einem sogenannten Protofilament anzuwachsen. Mehrere dieser Protofilamente (in eukaryotischen Zellen in der Regel 13) bilden dann durch Längskoordination eine Art Blattstruktur, die sich zu einem röhrenförmigen Mikrotubulus wie in Schema 23 gezeigt schließt.^[40] Dieser ist helikal aufgebaut und verfügt über ein (+)- und ein (-)-Ende, wobei beim (+)-Ende die β -Untereinheiten und beim (-)-Ende die α -Untereinheiten der ursprünglichen α,β -Heterodimere exponiert sind.

Rocha-Lima, S. Bayraktar, J. MacIntyre, L. Raez, A. M. Flores, A. Ferrell, E. H. Rubin, E. A. Poplin, A. R. Tan, A. Lucarelli, N. Zojwalla, *Cancer* **2012**, 4262-4270.

[38] a) A. Salanti, T. M. Clausen, M. Ø. Agerbaek, N. A. Nakouzi, M. Dahlbäck, H. Z. Oo, S. Lee, T. Gustavsson, J. R. Rich, B. J. Hedberg, Y. Mao, L. Barington, M. A. Pereira, J. LoBello, M. Endo, L. Fazli, J. Soden, C. K. Wang, A. F. Sander, R. Dagil, S. Thrane, P. J. Holst, L. Meng, F. Favero, G. J. Weiss, M. A. Nielsen, J. Freeth, T. O. Nielsen, J. Zaia, N. L. Tran, J. Trent, J. S. Babcock, T. G. Theander, P. H. Sorensen, M. Daugaard, *Cancer Cell* **2015**, 28, 500-514. b) R. Seiler, H. Z. Oo, D. Tortora, T. M. Clausen, C. K. Wang, G. Kumar, M. A. Pereira, M. S. Ørum-Madsen, M. Ø. Agerbaek, T. Gustavsson, M. A. Nordmaj, J. R. Rich, N. Lallous, L. Fazli, S. S. Lee, J. Douglas, T. Todenhöfer, S. Esfandnia, D. Battsogt, J. S. Babcock, N. Al-Nakouzi, S. J. Crabb, I. Moskalev, B. Kiss, E. Davicioni, G. N. Thalmann, P. S. Rennie, P. C. Black, A. Salanti, M. Daugaard, *Eur. Urol.* **2017**, 72, 142-150. c) T. Kline, Q. Yin, K. Bajjuri, WO 2016/123582 A1, **2016**. d) R. Stafford, A. Yam, A. Gill, K. Penta, X. Li, A. Sato, WO 2017/132615 A1, **2017**. e) H. Saito, T. Inoue, WO 2017/170845 A1, **2017**.

[39] J. Howard, A. A. Hyman, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2009**, 10, 569-574.

[40] F. Huber, J. Schnauß, S. Röncke, P. Rauch, K. Müller, C. Fütterer, J. Käs, *Adv. Phys.* **2013**, 62, 1-112.



Schema 23: Vereinfachte Darstellung der Dynamik von Mikrotubuli, adaptiert nach Howard und Hyman.^[39]

Das Anwachsen und Schrumpfen der Mikrotubuli durch Anlagerung weiterer GTP- α,β -Tubulin-einheiten ist an beiden Enden möglich, wobei die Prozesse am (+)-Ende signifikant schneller ablaufen. Die Kinetik an Mikrotubuli wird als „dynamische Instabilität“ bezeichnet. Das am Heterodimer gebundene GTP wird insbesondere in Richtung des (-)-Endes zunehmend zu Guanosindiphosphat (GDP) und Phosphat (P_i) hydrolysiert. Die GDP-Heterodimere weisen eine weniger starke Bindung zu anderen Einheiten als die GTP-Heterodimere auf, sodass es zur Depolymerisation an den Enden der Mikrotubuli kommt. Bei einer hohen Konzentration von freien GTP- α,β -Tubulineinheiten können sich weitere dieser Einheiten schneller am Mikrotubulus anlagern, als die Hydrolyse und Depolymerisation stattfindet, sodass der Mikrotubulus wächst. Unterschreitet die GTP-Heterodimer-Konzentration jedoch einen kritischen Wert, können neue GTP-Heterodimere nicht mehr schnell genug an den Mikrotubulus angelagert werden. Die den Mikrotubulus stabilisierende „Cap“ am (+)-Ende wird aufgelöst und es kommt zum schnellen Schrumpfen desselben („Katastrophe“). Werden anschließend schnell genug neue GTP-Heterodimere angelagert, bevor der ganze Mikrotubulus zerfallen ist, kann dieser durch Ausbildung einer neuen „Cap“ aus GTP-Heterodimeren stabilisiert werden („Rettung“).^[39,40]

Mikrotubuli sind an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt. So spielen sie eine wesentliche Rolle beim Aufbau und der Stabilität des Zytoskeletts und dem Substanztransport in Zellen. Für die Wirkstoffforschung am entscheidendsten ist allerdings die Beteiligung von Mikrotubuli bei der Mitose. Dabei wird der sog. Spindelapparat, ein gerichtetes Netzwerk aus Mikrotubuli, gebildet, der die duplizierten Chromosomen auf die sich neu ausbildenden Tochterzellen verteilt. Indem die Dynamik des Tubulin-Polymerisations-/Depolymerisationsgleichgewichts gestört wird, werden betroffene Zellen daher im Prozess der Zellteilung angehalten, was zur Apoptose dieser Zellen führt. Dabei können die bisher gefundenen, mit Tubulin interagierenden Naturstoffe in Abhängigkeit von ihrer Bindungsstelle in vier Gruppen eingeteilt

werden.^[41] Eine Gruppe von Verbindungen zeigt wenig oder keine Interaktion mit den nicht polymerisierten Tubulin-Heterodimeren, bindet allerdings an die β -Tubulin-Untereinheiten polymerisierter Mikrotubuli, wodurch die Mikrotubuli stabilisiert werden. Dadurch entstehen besonders lineare, kurze Mikrotubuli. Die bekanntesten Vertreter dieser Wirkstoffklasse sind Paclitaxel (Taxol), welches in EU und USA als Zytostatikum zugelassen ist und beispielsweise in der Therapie von Brustkrebs eingesetzt wird, sowie die Epothilone A und B. Diese wurden von den Braunschweiger Forschern Höfle und Reichenbach 1986 aus Myxobakterien isoliert und ein Epothilon B-Derivat (Handelsname Ixempra) wird in den USA zur Therapie von Brustkrebs eingesetzt.^[42] Die Bindungsstelle dieser Moleküle am Tubulin-Heterodimer wird als Taxan-Bindungsstelle bezeichnet. Eine weitere Gruppe von Inhibitoren der Mikrotubuli-Depolymerisation leitet sich von Laulimalid ab und bindet ebenfalls an β -Tubulinuntereinheiten, allerdings an einer anderen Bindungsstelle, welche von Steinmetz et al. kürzlich röntgenkristallographisch bestimmt wurde.^[43] Außerdem gibt es die Colchicin-Bindungsstelle, deren Name sich von der Stammverbindung Colchicin ableitet.^[41] Hemiasterlin (**9**) und seine Derivate fallen in die vierte Gruppe Tubulin-affiner Naturstoffe, die an der Vinca-Bindungsstelle des β -Tubulins binden. Die Stammverbindung ist hier Vinblastin, welches ebenfalls als Krebsmedikament eingesetzt wird. Naturstoffe, die an der Vinca-Bindungsstelle binden, hemmen die Vinblastin-Bindung an dieser entweder kompetitiv oder nichtkompetitiv, wobei letzteres für die meisten peptidischen Vertreter wie Dolastatin 10 oder Hemiasterlin (**9**) gilt. Die Bindungsstellen sind also im eigentlichen Sinn nicht exakt gleich, sondern benachbart, sodass der Begriff „Vince-Domäne“ statt Vinca-Bindungsstelle verwendet wird.^[42]

Bereits die ersten systematischen Untersuchungen der Bioaktivität von Hemiasterlin (**9**) und Hemiasterlin A (**10**) zeigten, dass die Naturstoffe im für die Zytotoxizität maßgeblichen nanomolaren Bereich bei P388-Zellen einen mitotischen Arrest auslösten und zur Bildung unnatürlicher Spindeln führten. Bei Erhöhung der Konzentration an Hemiasterlin A (**10**) trat wie oben beschrieben eine Depolymerisation von Mikrotubuli auf und es kam zur Bildung von ringförmigen Tubulin-Oligomeren, die auch einer Größenausschluss-Chromatographie standhielten.^[29] Weiterführende Studien an Hemiasterlin A (**10**) sowie HTI-286 (**26**) zeigten, dass der Wirkmechanismus des Derivats **26** sehr ähnlich zu dem des Naturstoffs **10** war, wenngleich die unter Einwirkung von HTI-286 (**26**) gebildeten Tubulin-Oligomere bei chromatographischer Aufreinigung zerfielen. Interessanterweise konnte die Konformationsänderung bei Bindung des Derivats **26** an Tubulin mittels CD-Spektroskopie verfolgt werden.^[44] Auch für E7974 (**27**) wurden auf zellulärer Ebene dieselben Wechselwirkungen mit Tubulin beobachtet. Der Wirkmechanismus ist daher vermutlich identisch, wie aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der drei Verbindungen **9**, **26** und **27** erwartet werden konnte.

[41] E. Hamel, *Biopolymers (Peptide Science)* **2002**, 66, 142-160.

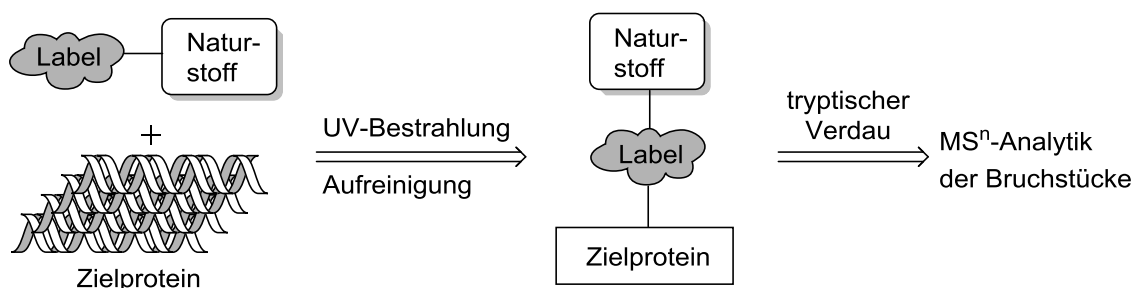
[42] D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 507-515.

[43] A. E. Prota, K. Bargsten, P. T. Northcote, M. Marsh, K.-H. Altmann, J. H. Miller, J. F. Díaz, M. O. Steinmetz, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 1647-1651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1621-1625.

[44] G. Krishnamurthy, W. Cheng, M.-C. Lo, A. Aulabaugh, V. Razinkov, W. D. Ding, F. Loganzo, A. Zask, G. Ellestad, *Biochemistry* **2003**, 42, 13484-13495.

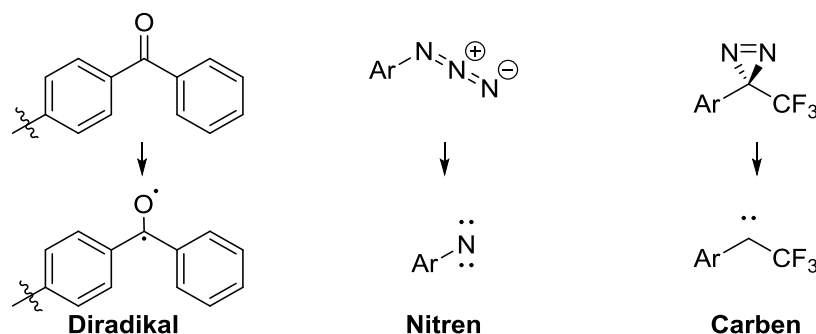
2.3.3 Aufklärung der Bindungsstelle der Verbindungen 9, 26 und 27 an Tubulin

Um die exakte Bindungsstelle von Hemiasterlin (**9**) und den Derivaten **26** und **27** am Tubulin zu bestimmen, kann die Methode der Photoaffinitätsmarkierung (PAL) eingesetzt werden. Bei dieser wird ein biologisch aktiver Naturstoff mit einer photoaktivierbaren Gruppe („Label“) derivatisiert, sodass ein Photoderivat entsteht. Dieses wird dann mit der bekannten biologischen Zielstruktur, in diesem Fall Tubulin, zusammengebracht, sodass sich der Photo-Naturstoff an die Bindungsstelle am Tubulin begibt. Bei der folgenden Bestrahlung mit UV-Licht wird aus der Photogruppe eine reaktive Spezies gebildet, welche eine kovalente Bindung zum Biomolekül eingeht. Der Target-Photolabel-Komplex wird anschließend tryptisch verdaut und die Bruchstücke per MS/MS analysiert, wodurch die genaue Bindungsstelle des Photomarkers und somit des Naturstoffs am Biomolekül aufgeklärt werden kann (Schema 24).^[45]



Schema 24: Typischer Aufbau eines PAL-Experiments mit bekanntem Zielprotein.^[45]

Typischerweise werden als photoaktivierbare Gruppen in einem PAL-Experiment drei verschiedene Substanzklassen verwendet (Schema 25). Am häufigsten ist die Verwendung von Benzophenonen, welche nach Anregung mit UV-Licht ein reaktives Diradikal bilden. In puncto sterischem Anspruch günstiger sind die Arylazide, welche durch Bestrahlung in Nitrene überführt werden können. Nachteilig sind allerdings bei diesen Verbindungen die niedrigen Anregungswellenlängen, die teilweise zu „Photoschäden“ an der biologischen Zielstruktur führen können. Eine gute Kombination sowohl in Bezug auf sterischen Anspruch als auch auf milde Anregung stellen Diazirine dar, von denen besonders die „Brunner-Diazirine“ große Popularität erlangt haben. Dabei handelt es sich um 3-Aryl-3-(trifluormethyl)-3H-diazirine, welche eine gute Stabilität unter vielen Synthesebedingungen aufweisen. Die Fluoratome bieten außerdem zusätzliche Analysemöglichkeiten mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie.^[46]



Schema 25: Für PAL-Experimente häufig eingesetzte photoaktivierbare Gruppen.^[45,46]

[45] a) L. Dubinsky, B. P. Krom, M. M. Meijler, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 554-570. b) K.-W. Cheng, C.-C. Wong, M. Wang, Q.-Y. He, F. Chen, *Mass Spectrom. Rev.* **2010**, 29, 126-155.

[46] J. Brunner, H. Senn, F. M. Richards, *J. Biol. Chem.* **1980**, 255, 3313-3318.

Für Hemiasterlin (**9**) und seine Derivate **26** und **27** wurden eine Reihe von Photoderivaten dargestellt (Abbildung 7). Nunes et al. synthetisierten die PAL-Sonden **28** und **29** von HTI-286 (**26**). Basierend auf den etablierten SAR zu Hemiasterlin (**9**) und HTI-286 (**26**) wurden als sinnvollste Stellen für die Photoderivatisierung der aromatische Rest am N-Terminus sowie die *tert*-Butylgruppe des *tert*-Leucinteils mit Benzophenonen versehen, die zur Radiodetektion der gelabelten Tubulinregionen nach dem tryptischen Verdau mit Tritium derivatisiert worden waren. Bei der Analyse der Bruchstücke stellte sich heraus, dass die Photoderivate **28** und **29** selektiv α -Tubulin gelabelt hatten, was aufgrund der Lokalisation der Vinca-Domäne, an der Hemiasterlin (**9**) eigentlich binden sollte, zunächst überraschend war. Eine Molecular Modeling-Analyse enthüllte, dass die gelabelte Position am α -Tubulin sich am Interdimer-Interface befindet, sodass sie in longitudinaler Proximität zu β -Tubulin steht. Eine gute Hypothese war somit, dass Hemiasterlin (**9**) sich im α,β -Tubulin-Interdimer-Interface anlagert und so eine ähnliche Wirkung wie das eukaryotische, ebenfalls die Tubulin-Polymerisation verhin- dernde Protein Stathmin aufweist.^[47]

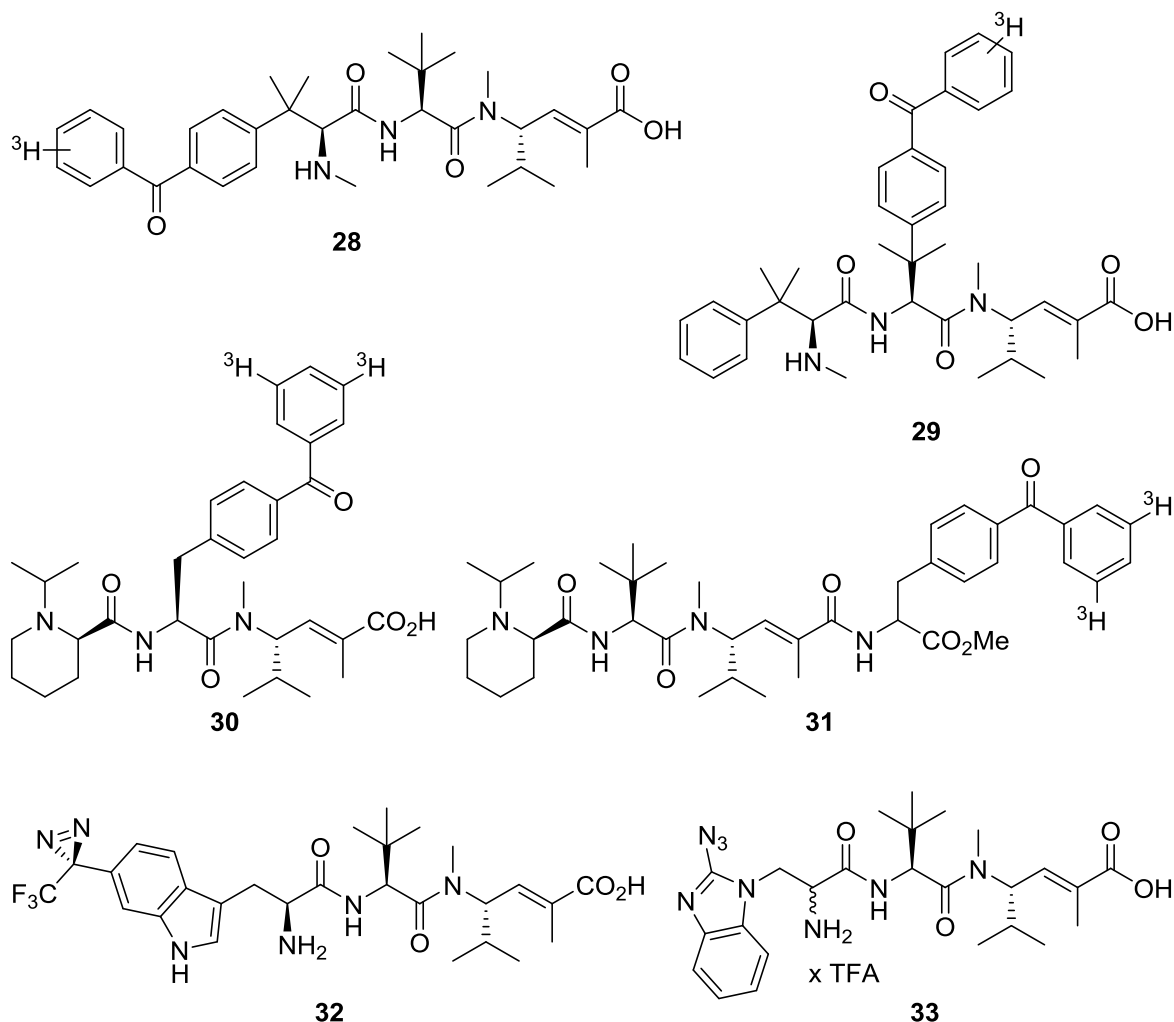


Abbildung 7: PAL-Analoga von Hemiasterlin (**9**) und den Derivaten **26** und **27**.^[36,47-49]

[47] M. Nunes, J. Kaplan, J. Wooters, M. Hari, A. A. Minnick Jr., M. K. May, C. Shi, S. Musto, C. Beyer, G. Krishnamurty, Y. Qiu, F. Loganzo, S. Ayral-Kaloustian, A. Zask, L. M. Greenberger, *Biochemistry* **2005**, *44*, 6844-6857.

Forscher von Eisai stellten die ebenfalls mit tritiierten Benzophenonen versehenen Photosonden **30** und **31** für ihre Untersuchung der Bindungsstelle von E7974 (**27**) an Tubulin her. Während das zum HTI-286-Photoderivat **29** sehr ähnliche Label **30** ebenfalls ausschließlich α -Tubulin labelte, konnte beim C-terminal funktionalisierten Photolabel **31** auch partielles Labeling von β -Tubulin nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stützten die Annahme von Nunes et al. und führten auch bei den Eisai-Forschern zur Schlussfolgerung, dass Hemiasterlin-Derivate vermutlich am Interdimer-Interface zwischen α - und β -Tubulin bänden, wobei die Hauptbindung am α -Tubulin stattfände und der C-Terminus zum β -Tubulin zeigte.^[36] Alle Photolabels sind trotz der sterisch anspruchsvollen Modifikation der Wirkstoffe **26** und **27** mit einem Benzophenon-Rest als gute Modelle anzusehen, da sie sich ebenso wie diese als potent zytotoxisch erwiesen und somit vermutlich den biologischen Wirkmechanismus der Originalverbindungen **26** und **27** beibehielten.

Auch Lindel et al. unternahmen Versuche zur Herstellung von Photolabeln des Hemiasterlins (**9**). Dabei gelang sowohl die Darstellung des Derivats **32** (Abbildung 7, unten links), bei dem die Tetramethyltryptophan-Einheit der Stammverbindung **9** durch ein neuartiges, diazirinyliertes „Photo-Tryptophan“^[48] ersetzt wurde, als auch der Zugang zu „Photo-Hemiasterlin“ **33**, bei dem eine Tryptophan-ähnliche, photoaktivierbare Aminosäure auf Basis von 2-Azido-benzimidazol zum Einsatz kam (unten rechts).^[49] Beide Derivate wären für PAL-Experimente allein schon aufgrund der sich von den anderen Photoderivaten unterscheidenden photoaktivierbaren Gruppen sehr interessant gewesen. Allerdings wiesen sowohl Diazirin **32** als auch Arylazid **33** im in vitro-Versuch keine nennenswerten Zytotoxizitäten mehr auf.^[48b,49] Dies war ein erstaunlicher Befund, hatten doch Andersen et al. für das zu „Photo-Hemiasterlin“ **32** fast identische L-Tryptophan-Analogon von Hemiasterlin (**9**) immerhin noch eine Zytotoxizität mit einem IC₅₀-Wert von 40 nM berichtet.^[30]

Weiter vertieft wurden die Kenntnisse zur Interaktion von Hemiasterlin (**9**) mit Tubulin durch Molecular-Modeling-Docking-Studien. Mitra und Sept ermittelten dabei, dass sich die Bindungsstelle von Vinca-Domäne-Peptiden vermutlich am β -Tubulin, jedoch direkt am α , β -Tubulin-Interdimer-Interface befände. Diese Resultate waren in Übereinstimmung zu den von Nunes et al. veröffentlichten PAL-Studien, bei denen α -Tubulin an in einem Proteinbereich gelabelt worden war, der sich in diesem Docking-Modell in direkter räumlicher Nähe zum aromatischen Rest von Hemiasterlin (**9**) befand.^[47] Die Struktur von Hemiasterlin (**9**) wurde vor dem Docking mit dem Tripos-Kraftfeld minimiert.^[50] Eine sehr ähnliche Arbeit wurde von Ravi et al. veröffentlicht, die nach Kraftfeld-Optimierung der Struktur von HTI-286 (**26**) sowie seiner Photoderivate **28** und **29** ebenfalls ein Docking mit Tubulin simulierten. Die ermittelte Bindungstasche war dabei sehr ähnlich zu der des Hemiasterlins (**9**).^[51] Insbesondere wurden

[48] a) T. Wartmann, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1649-1652. b) T. Wartmann, Dissertation, TU Braunschweig, Braunschweig, **2014**. c) Unmittelbar vorher veröffentlichte Synthese von Phototryptophan: Y. Murai, K. Masuda, Y. Sakihama, Y. Hashidoko, Y. Hatanaka, M. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8581-8587.

[49] A. Sudakow, Dissertation, TU Braunschweig, Braunschweig, **2014**.

[50] A. Mitra, D. Sept, *Biochemistry* **2004**, *43*, 13955-13962.

[51] M. Ravi, A. Zask, T. S. Rush III, *Biochemistry* **2005**, *44*, 15871-15879.

bei beiden Modellen eine für die Bioaktivität kritische räumliche Interaktion der Isopropylgruppe der C-terminalen Aminosäure sowie eine elektronische Interaktion der Amidbindung der aromatischen Aminosäure mit Serin- und Aspartatseitenketten am β -Tubulin ermittelt. Der Phenylrest von gebundenem HTI-286 (**26**) war im Modell von Ravi et al. im Vergleich zum ungebundenen Molekül deutlich verdreht.^[50,51]

Eine sehr ähnliche räumliche Ausrichtung des gebundenen HTI-286 (**26**) ermittelten auch Koehn et al. in einer weiteren Studie, die statt Modeling-Methoden jedoch NMR-Experimente zur Grundlage hatte. Über Sättigungstransfer-Differenz-NMR-Messungen (STD-NMR) konnten Wechselwirkungen zwischen bestimmten Protonen von HTI-286 (**26**) und Tubulin-Aminosäuren qualitativ untersucht werden. Dabei zeigte sich, dass neben den Methylprotonen der Isopropylgruppe und dem olefinischen Proton insbesondere die Methylgruppen am quartären Kohlenstoffatom der N-terminalen Aminosäure von HTI-286 (**26**) starke Wechselwirkungen mit Tubulin eingingen. Die durch Transfer- ^1H , ^1H -NOESY (TRNOESY) ermittelten intramolekularen Wechselwirkungen am gebundenen HTI-286 (**26**) führten dann ebenfalls zur Verdrehung des Phenylrings wie bei den Docking-Studien.^[52] Die endgültige Aufklärung der exakten Bindungsstelle von HTI-286 (**26**) an Tubulin gelang schließlich Yang et al. im Jahr 2016 durch die Röntgenstrukturanalyse eines Cokristalls von fixiertem Tubulin (T2-R-TTL) mit HTI-286 (**26**) bei einer Auflösung von ca. 2.5 Ångström. HTI-286 (**26**) band tatsächlich am α,β -Tubulin-Interdimer-Interface und wies charakteristische Wechselwirkungen zu Seitenketten beider Formen auf, von denen viele mit den in den vorherigen Arbeiten ermittelten übereinstimmten.^[53]

2.3.4 Synthetische Zugänge zum Hemiasterlin

Die Basis für die obigen Arbeiten, bei denen vor allem Hemiasterlin-Derivate statt des eigentlichen Naturstoffs **9** eingesetzt worden waren, war die Entwicklung einiger effizienter Totalsynthesen, die durch ihren modularen Aufbau den schnellen Zugang zu verschiedenen Derivaten ermöglichten. Abzüglich der in dieser Arbeit entwickelten Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) wurden zwei weitere Totalsynthesen^[30,54,55] sowie eine Partialsynthese des Tetramethyltryptophan-Teils^[56] publiziert. Im Folgenden werden diese Arbeiten vorgestellt, wobei der Fokus auf der Synthese des anspruchsvollen Tetramethyltryptophan-Teils von Hemiasterlin (**9**) liegt.

Die erste Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) wurde 1997 von Andersen et al. veröffentlicht und 2003 in modifizierter Form mit einer kleinen Substanzbibliothek ausführlich vorgestellt.^[30,54] Schema 26 zeigt den Zugang zur Tetramethyltryptophan-Einheit **40** des Naturstoffs **9**. Indol-3-essigsäure (**34**) wurde zunächst in drei Stufen tetramethyliert, sodass Verbindung **35** entstand. Durch eine fünfstufige Sequenz wurde die Kohlenstoffkette um ein

[52] M. J. Milton, R. T. Williamson, F. E. Koehn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4279-4282.

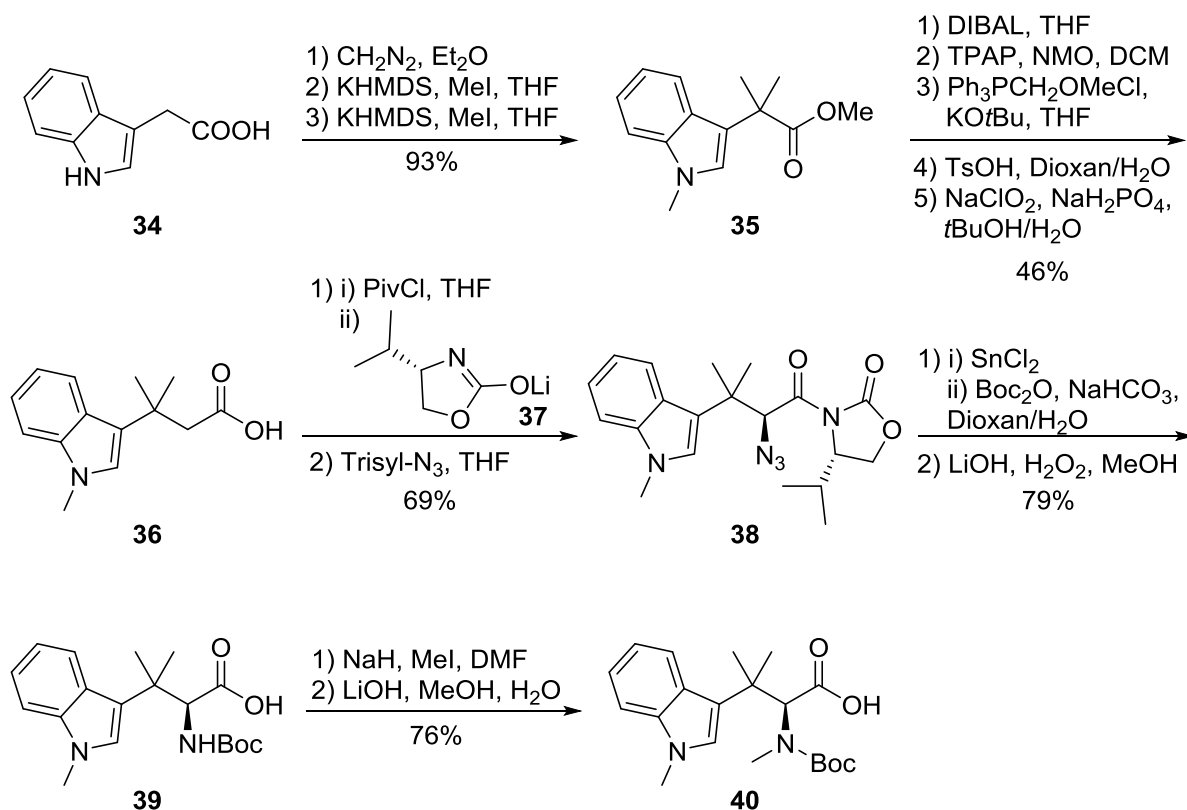
[53] Y. Wang, F. W. Benz, Y. Wu, Q. Wang, Y. Chen, X. Chen, H. Li, Y. Zhang, R. Zhang, J. Yang, *Mol. Pharmacol.* **2016**, 89, 233-242.

[54] R. J. Andersen, J. E. Coleman, E. Piers, D. J. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 317-320.

[55] E. Vedejs, C. Kongkitingam, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7355-7364.

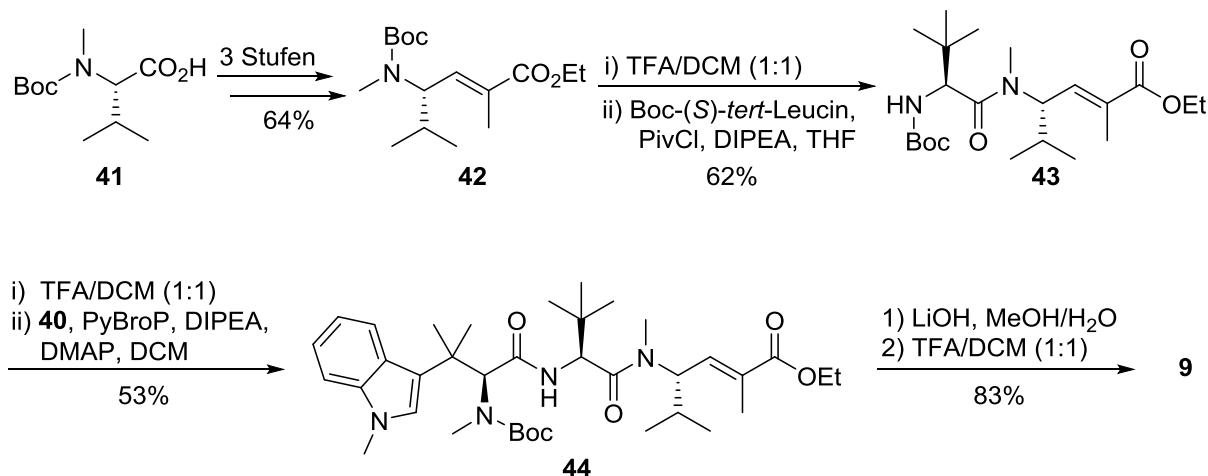
[56] R. Reddy, J. B. Jaquith, V. R. Neelagiri, S. Saleh-Hanna, T. Durst, *Org. Lett.* **2002**, 4, 695-697.

Atom verlängert und die Säure **36** gebildet. Der Schlüsselschritt zur Einführung des stereogenen Zentrums von Tetramethyltryptophan **40** basierte auf einer stereoselektiven Azidierung, wobei Säure **36** zunächst mit dem Evans-Auxiliar **37** kondensiert wurde und anschließend unter Zugabe von 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylazid (TrisylN₃) das Azid **38** gebildet wurde. Nach Reduktion des Azids mit SnCl₂ und Abspaltung des Auxiliars wurde die Boc-Aminosäure **39** erhalten, welche in zwei Stufen in 76% Ausbeute *N*-methyliert wurde.



Schema 26: Synthese des Tetramethyltryptophans **40** nach Andersen et al.^[30,54]

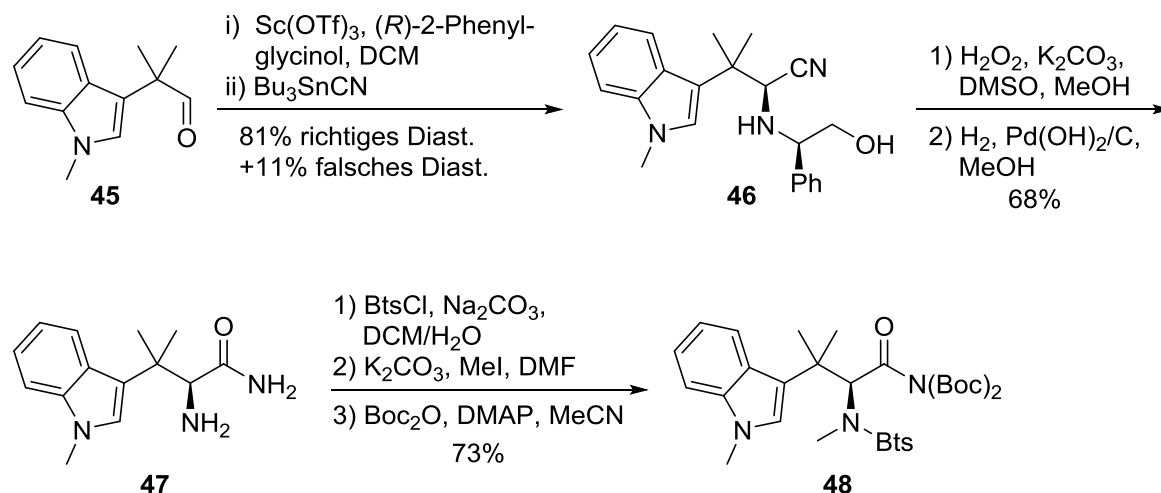
Die ebenfalls nicht kommerziell erhältliche γ -Aminosäure **42** konnte in drei Stufen ausgehend von (*S*)-*N*-Boc-*N*-Methylvalin (**41**) dargestellt werden (Schema 27). Die Kupplung mit Boc-(*S*)-*tert*-Leucin gelang durch dessen Aktivierung mit Pivaloylchlorid (PivCl) und Zugabe der Boc-entschützten γ -Aminosäure **42**, wobei Dipeptid **43** in 62% Ausbeute erhalten werden konnte.



Schema 27: Komplettierung der Synthese von Hemiasterlin (**9**) nach Andersen et al.^[30,54]

Der zweite Schlüsselschritt der Synthese war die Kupplung des Dipeptids **43** mit Tetramethyltryptophan **40**, für die Andersen et al. das Phosphonium-Reagenz PyBroP verwendeten. Das geschützte Hemiasterlin **44**, welches in 53% Ausbeute erhalten wurde, wurde anschließend mittels Lithiumhydroxid (LiOH) verseift und die Boc-Schutzgruppe mit TFA/DCM abgespalten, sodass Hemiasterlin (**9**) erhalten wurde (Schema 27).^[30,54] Die Route wurde u. a. auch zur Synthese des Phenylderivats HTI-286 (**26**) verwendet, welches anschließend von Wyeth als „drug candidate“ weiterentwickelt wurde (s. o.).

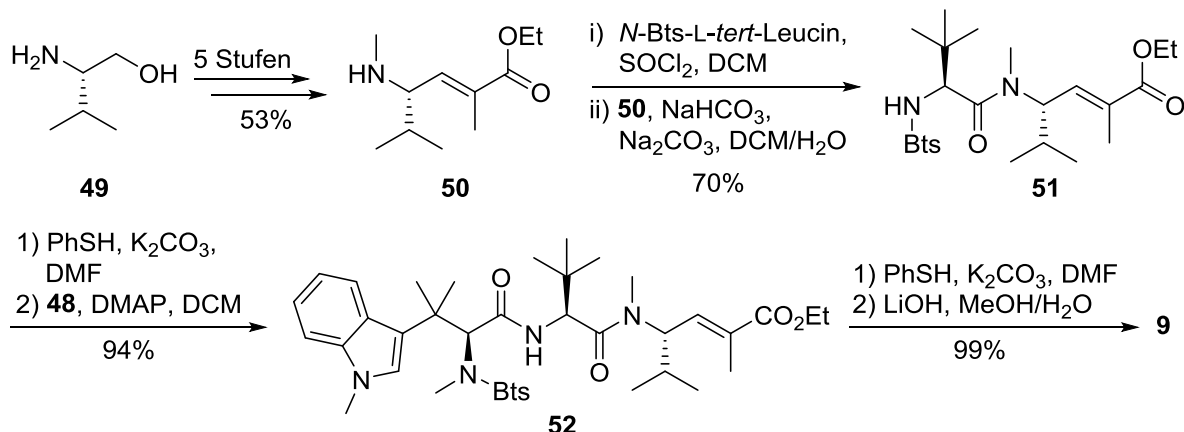
Einen alternativen Zugang zu Hemiasterlin (**9**) beschrieben im Jahr 2001 Vedejs und Kongkittigam. Dabei stand vor allem die Verwendung von mit der *N*-Benzothiazol-2-sulfonyl-Schutzgruppe (Bts) geschützten Verbindungen im Zentrum des Interesses.^[55] Diese eher selten verwendete Schutzgruppe erkannten die Autoren als besonders geeignet für eine einfache *N*-Methylierung der Aminosäurederivate. Der Zugang zum Tetramethyltryptophan-Baustein **48** ist in Schema 28 gezeigt. Der Ausgangspunkt der Synthese war der Aldehyd **45**, der analog zur Andersen-Route in fünf Stufen dargestellt wurde (78% Ausbeute laut Andersen et al.).^[30,54] Die Einführung des Stereozentrums gelang über eine asymmetrische Variante der Strecker-Synthese, bei der mit Scandium(III)triflat, Tributylzinncyanid und dem chiralen Auxiliar (*R*)-2-Phenylglycinol als Aminokomponente das chirale α -Aminonitril **46** entstand. Das Diastereomerenverhältnis am neu eingeführten Stereozentrum betrug 8:1, wobei sich die Diastereomere säulenchromatographisch trennen ließen. Die Hydrolyse des α -Aminonitrils zur Aminosäure, die normalerweise im zweiten Schritt des Strecker-Protokolls erfolgt, war jedoch nicht möglich. Stattdessen wurde Verbindung **46** zunächst mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ in das α -Aminoamid **47** überführt, von welchem sich das Auxiliar hydrogenolytisch entfernen ließ. Nach Bts-Schätzung des freien α -Aminoamids **47** wurde die Verbindung *N*-methyliert und anschließend in das Di-Boc-geschützte α -Aminoamid **48** überführt.^[55]



Schema 28: Synthese des Tetramethyltryptophans **48** mit Bts-Schutzgruppe.^[55]

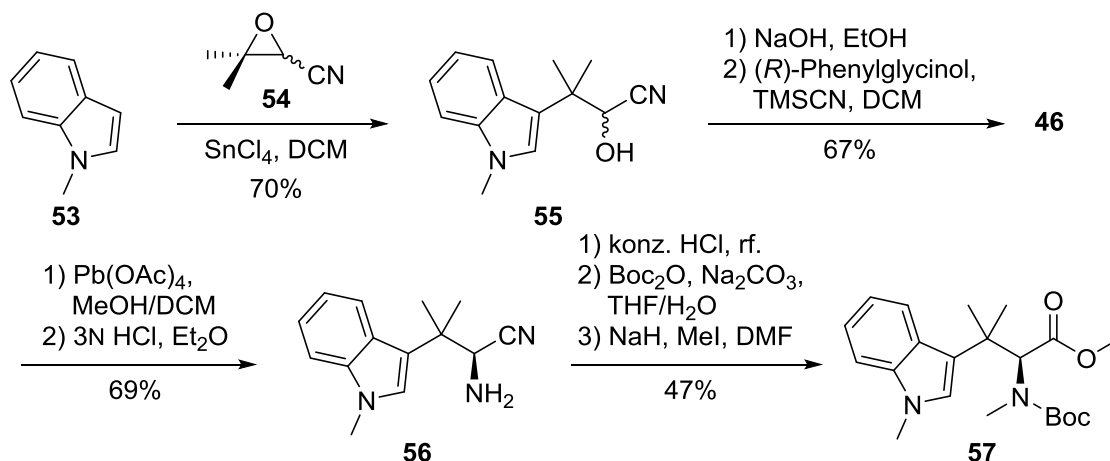
Das Dipeptid **51** wurde ebenfalls mit Bts-geschützten Aminosäuren hergestellt (Schema 29). Die γ -Aminosäure **50** konnte so in vier Stufen ausgehend von (*S*)-Valinol (**49**) erhalten werden. Nach Kupplung mit dem aus *N*-Bts-*tert*-Leucin dargestellten Säurechlorid wurde Dipeptid **51** in 70% Ausbeute isoliert. Nach Abspaltung der Bts-Schutzgruppe (Thiophenol, K_2CO_3) erfolgte die Kupplung mit dem Di-Boc-Amid **48** (Schema 28), die lediglich die Zugabe von DMAP

erforderte und das Tripeptid **52** in 94% Ausbeute ausgehend vom Bts-geschützten Dipeptid **51** lieferte. Nach den finalen Abspaltungen der N- und C-terminalen Schutzgruppen wurde Hemiasterlin (**9**) erhalten (Schema 29).



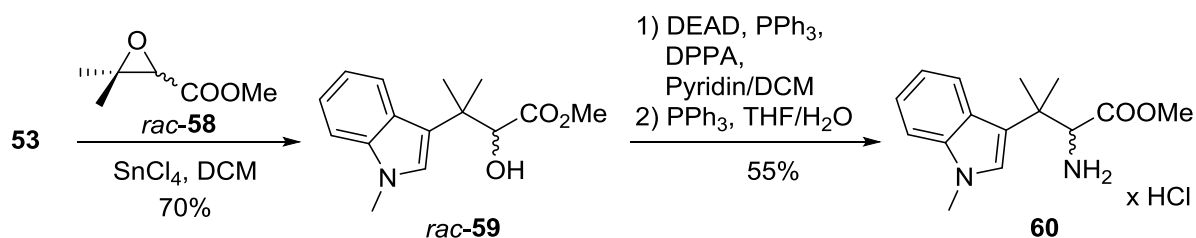
Schema 29: Finale Schritte der Synthese nach Vedejs und Kongkittingam.^[55]

Einen anderen Ansatz zum Aufbau des Aldehyds **45** verfolgten Durst et al. in ihrer 2002 veröffentlichten Partialsynthese des Tetramethyltryptophan-Teils von Hemiasterlin (**9**). Der Clou bei dieser Methode war der zweistufige Zugang zum strategischen Aldehyd **45** (vgl. Schema 28) über eine Zinn(IV)chlorid-vermittelte Kondensation des Cyanoepoxids **54** mit *N*-Methylindol (**53**). Dabei wurde in 70% Ausbeute das Cyanhydrin **55** isoliert, welches durch Behandlung mit NaOH in den Aldehyd **45** überführt wurde.^[56] Analog zu Vedejs und Kongkittingam, die ihre Arbeit zeitlich parallel zu Durst et al. durchgeführt hatten,^[55] wurde das α -Aminonitril **46** durch Umsetzung mit (*R*)-Phenylglycinol und TMSCN in einem Strecker-Protokoll erhalten. Durst et al. berichteten für das Produkt **46** ein Diastereomerenverhältnis von 5.67:1, welches schlechter als das von Vedejs und Kongkittingam berichtete war. Die Diastereomere wurden säulenchromatographisch getrennt und das Auxiliar anschließend mit Blei(IV)acetat abgespalten. Interessanterweise hatten Vedejs und Kongkittingam bei diesen Bedingungen eine „umfassende Zersetzung“ des Edukts beschrieben, die von Durst et al. nicht berichtet wurde.^[55] Das chirale α -Aminonitril **56** wurde durch Erhitzen in konzentrierter Salzsäure in die freie Aminosäure überführt, welche nach Boc-Schützung und Methylierung in das Tetramethyltryptophan **57** umgewandelt wurde (Schema 30).^[56]



Schema 30: Zugang zum Tetramethyltryptophan-Baustein **57** nach Durst et al.^[56]

Durst et al. beschrieben einen weiteren Syntheseweg, der auf nukleophiler Substitution fußte (Schema 31). Dabei wurde *N*-Methylindol (**53**) zunächst mit dem racemischen Glycidester *rac*-**58** kondensiert, sodass der α -Hydroxyester *rac*-**59** in 70% Ausbeute entstand. An diesem war eine Mitsunobu-Reaktion an der Neopentylposition möglich, bei der die Hydroxygruppe mittels Diphenylphosphorylazid (DPPA) durch ein Azid ausgetauscht wurde. Nach Staudinger-Reduktion des Azids (PPh_3 , THF/ H_2O) wurde der Aminosäureester **60** als HCl-Salz isoliert. Diese Route erschien noch kürzer als die in Schema 30 beschriebene, lieferte allerdings nur die racemische Aminosäure **60**. Die Kondensation von *N*-Methylindol (**53**) mit dem chiralen Epoxid (*S*)-**58** war zwar ebenfalls möglich, wobei die Hydroxycarbonsäure (*S*)-**59** allerdings nur in 45% Ausbeute und 89% ee erhalten wurde.

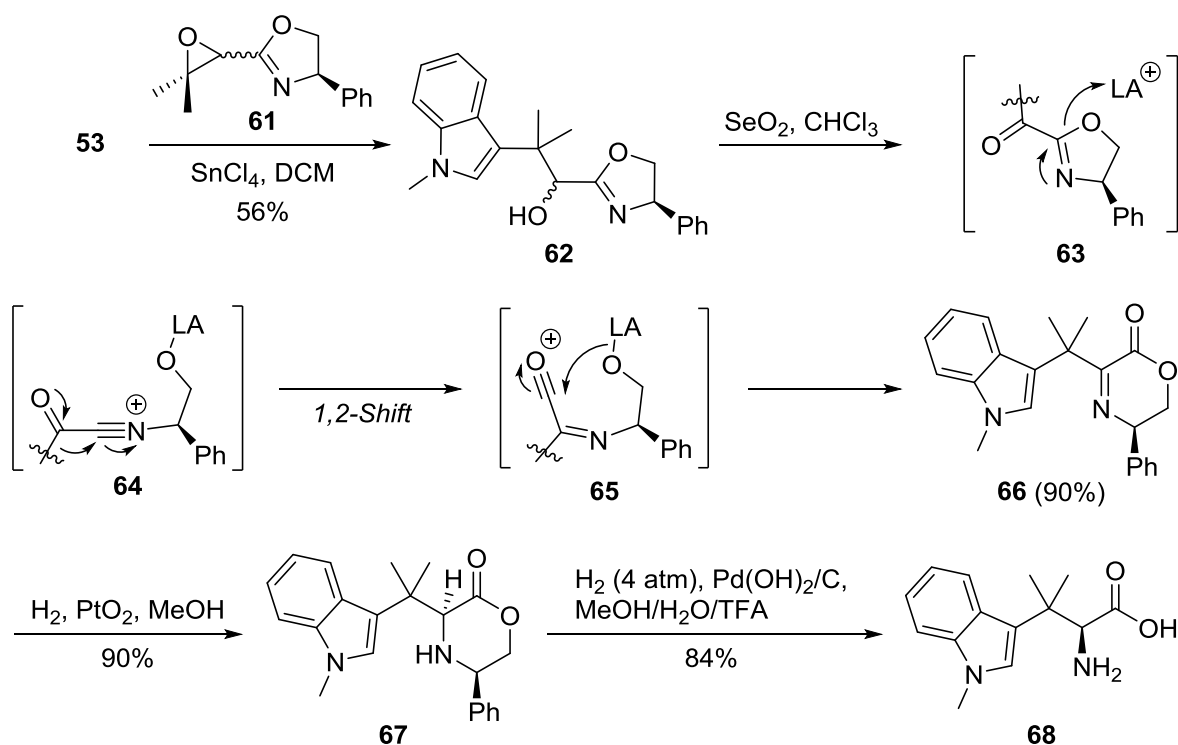


Schema 31: Alternativer Zugang zum Molekülgerüst über eine Mitsunobu-Reaktion.^[56]

Die bis zu dieser Arbeit letzten synthetischen Arbeiten zu Hemiasterlin-artigen Naturstoffen wurden von Molinski et al. zur Synthese von Milnamid A (**14**) durchgeführt. Das Kernelement dieser Route war eine oxidative Umlagerung von Oxazolinen zu Oxazinonen. In einer 2011 erschienenen, methodischen Studie wurde auch der Zugang zum Tetramethyltryptophan-Vorläufer **68** beschrieben (Schema 32).^[57] Ähnlich wie bei Durst et al. erfolgte zunächst eine Zinn(IV)chlorid-vermittelte Öffnung des Epoxids **61** mit *N*-Methylindol (**53**),^[56] sodass Oxazolin **62** gebildet wurde. Die Stereoinformation des Epoxids resultierte erneut aus einem Phenylglycinol-Auxiliar. Die oxidative Umlagerung lief unter Zugabe von Selendioxid ab, wobei zunächst Ketoverbindung **63** entstand. Molinski et al. postulierten, dass über Vermittlung einer Lewis-Säure (LA^+), welche aus Selendioxid bei dessen Reduktion gebildet würde, eine Ringöffnung unter Bildung des Nitriliumions **64** ablief. In einem 1,2-Shift würde das Acyliumion **65** gebildet, welches zum Dihydrooxazinon **66** in 90% Ausbeute zyklisierte.^[58] Die sterische Abschirmung einer Seite des Moleküls durch den Phenylsubstituenten des Phenylglycinols ermöglichte eine diastereofaciale Reduktion von Verbindung **66** mit Wasserstoff und Platindioxid, sodass Aminosäurevorläufer **67** gebildet wurde.^[57a] Das Auxiliar konnte schließlich mittels Wasserstoff-Überdruck abgespalten werden, sodass Aminosäure **68** in 84% Ausbeute erhalten wurde.^[57b]

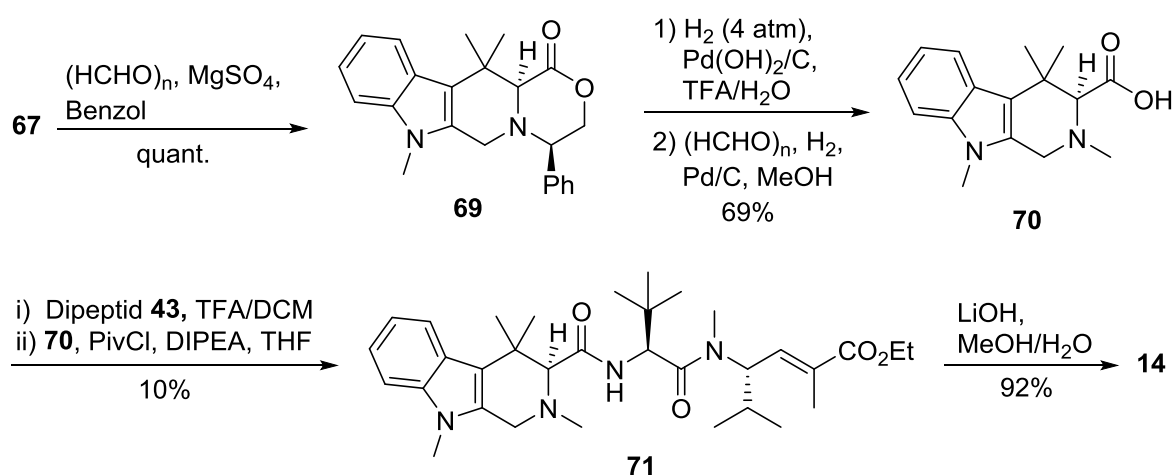
[57] a) C. Liu, M. N. Masuno, J. B. MacMillan, T. F. Molinski, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6077-6080. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5951-5954. b) C. Liu, T. F. Molinski, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2022-2027.

[58] C. M. Shafer, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2044-2050.



Schema 32: Zugang zum Tetramethyltryptophan-Vorläufer **68** über oxidative Umlagerung.^[57]

Für die Totalsynthese von Milnamid A (**14**) wurde das Reduktionsprodukt **67** zunächst in einer Pictet-Spengler-Reaktion mit Paraformaldehyd ((HCHO)_n) zum β -Carbolin **69** umgesetzt und von diesem das Auxiliar analog zu Schema 32 abgespalten. Die *N*-Methylierung der Carbolin-Teilstruktur wurde reaktiv mit Paraformaldehyd unter Wasserstoff-Atmosphäre durchgeführt, sodass die *N*-terminale Aminosäure **70** von Milnamid A (**14**) gebildet wurde. Die Kupplung von Aminosäure **70** mit Dipeptid **43** stellte sich als schwierig heraus und gelang nur in 10% Ausbeute über das aus Carbonsäure **70** mit PivCl gebildete, gemischte Anhydrid. Nach der Verseifung des C-terminalen Ethylesters wurde Milnamid A (**14**) erhalten (Schema 33).



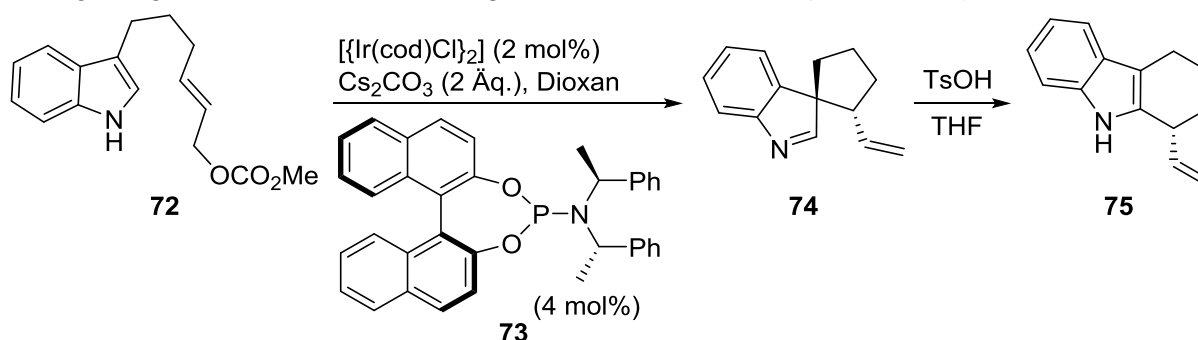
Schema 33: Totalsynthese von Milnamid A (**14**) nach Molinski et al.^[57a]

Da alle Autoren verschiedene Tetramethyltryptophan-Analoga darstellten, fällt ein Vergleich der Syntheserouten in puncto Ausbeute schwer. In der Andersen-Route waren für die

Darstellung der *N*-methylierten Carbonsäure **40** 14 Stufen erforderlich, wobei eine Gesamtausbeute von 17.7% ausgehend von Indol-3-essigsäure (**34**) erhalten wurde.^[30,54] Vedejs und Kongkittingam konnten das Di-Boc-Amid **48** als direkte Kupplungsvorstufe in 11 Stufen in einer Ausbeute von 31.4% erhalten, wenn die fünfstufige Synthese von Aldehyd **45** nach Andersen et al. einberechnet wird.^[54,55] Durst et al. gelang der Zugang zum *N*-methylierten Methylester **57**, welcher für die Kupplung mit Dipeptid **43** noch zur Carbonsäure **40** verseift werden müsste, in 8 Stufen in einer Gesamtausbeute von 15.2%.^[56] Molinski et al. konnten die freie Aminosäure **68** in nur vier Stufen in 38.1% Ausbeute ausgehend von *N*-Methylindol (**53**) erhalten, wobei hier noch mindestens drei Stufen (Boc-Schützung, Methylierung, Verseifung, vgl. Schema 30) vor der Kupplung mit Dipeptid **43** folgen müssten und die Darstellung des Epoxids **61** nicht mit berücksichtigt ist.^[57] Alle vier Synthesen benutzten zur Einführung des Stereozentrums am Tryptophan chirale Auxiliare. Bei Andersen et al. wurde Evans-Oxazolidinon **37** verwendet, während die anderen drei Arbeiten jeweils (*R*)-Phenylglycinol einsetzten. Bei Vedejs und Durst et al. mussten Diastereomerengemische chromatographisch nach der Strecker-Reaktion getrennt werden, während die anderen beiden Routen sehr stereoselektiv verliefen. Werden die beiden Totalsynthesen von Andersen und Vedejs verglichen, schneidet die letztere besser ab. Hier wurde über 14 lineare Stufen eine Gesamtausbeute von 30.2% erhalten, während bei Andersen et al. 17 lineare Stufen mit einer Gesamtausbeute von 7.8% zu Buche stehen.^[30,54-57]

2.3.5 1,2-Arylumlagerungen und β -Tryptophane

Umlagerungen an Indolsystemen unter Beteiligung des Pyrrolteils erfreuen sich in den letzten Jahren einer gewissen Popularität. Zu diesem Thema sind in den letzten Jahren u. a. einige Arbeiten von You et al. erschienen. So kann zum Beispiel die Allylverbindung **72** über eine katalytische asymmetrische Dearomatisierung mit einem Iridium-Katalysator und dem chiralen Liganden **73** in die *spiro*-Verbindung **74** überführt werden, welche über eine solche Umlagerung in das β -Carbolin **75** umgewandelt werden kann (Schema 34).^[59]

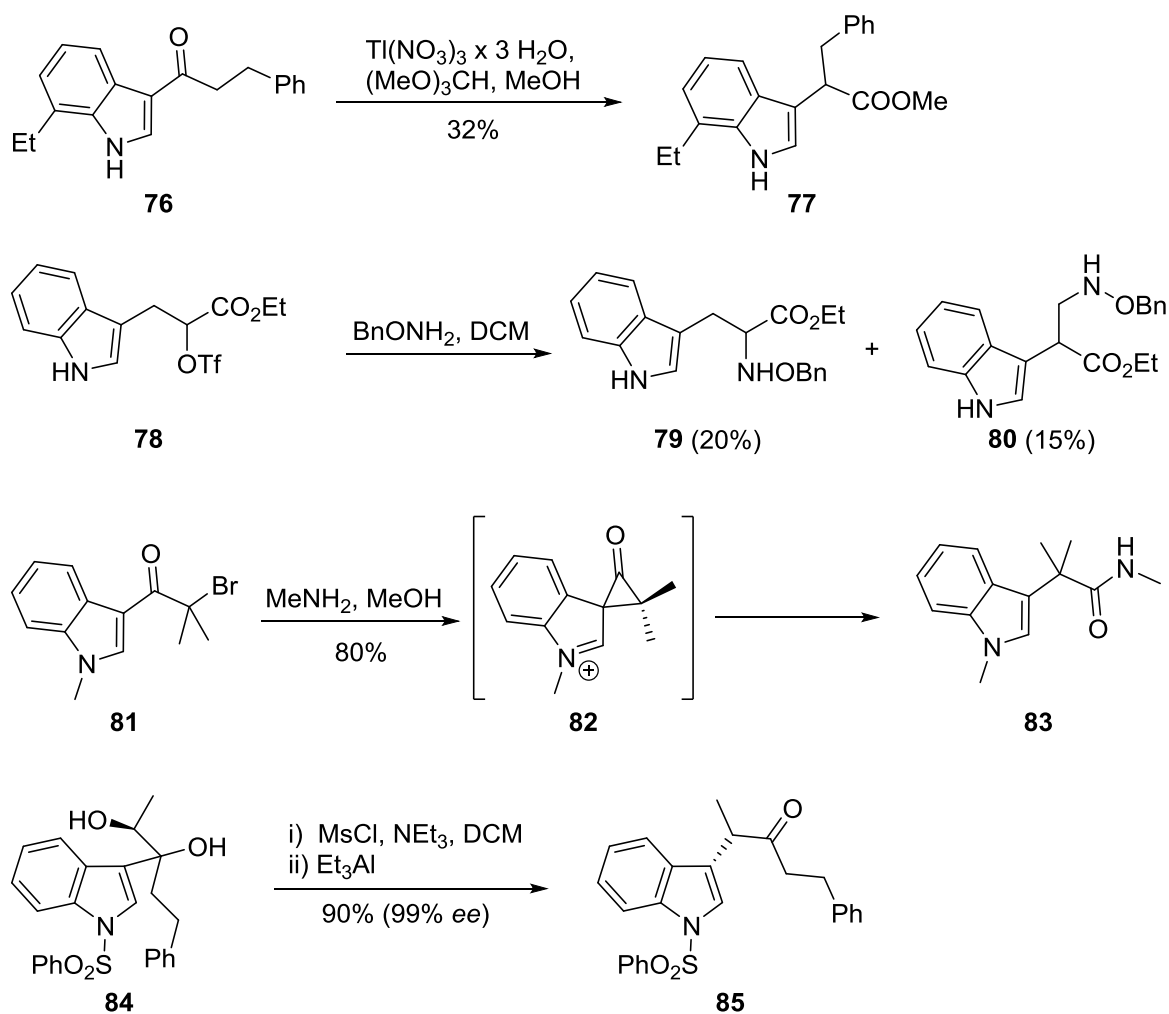


Schema 34: Synthese des β -Carbolins **75** über Umlagerung der *spiro*-Verbindung **74**.^[59]

Die 1,2-Arylumlagerung von Indolen ist hingegen eine eher ungewöhnliche Reaktion, die bislang nur selten bewusst in der Synthese eingesetzt wurde. Ein Beispiel ist der Zugang zu analgetisch wirksamen, Pyran-anellierten Indolsystemen nach Taylor et al., bei dem Thallium(III)nitrat für die Umlagerung des Acylindols **76** zum Einsatz kam. Die Ausbeute war

[59] Q.-F. Wu, C. Zheng, S.-L. You, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1712-1715; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1680-1683.

mit 32% eher mager.^[60] Einen 1,2-Arylschift beobachteten Ottenheim et al. bei Behandlung des Triflats **78** mit O-Benzylhydroxylamin, bei der neben der erwarteten α -Hydroxyaminosäure **79** durch 1,2-Arylmagerung die β -Hydroxyaminosäure **80** gebildet wurde.^[61] Formal betrachtet handelt es sich auch bei der Favorskii-Umlagerung an Aryl- α -haloalkylketonen wie der Verbindung **81** um einen 1,2-Arylschift, welcher über die Cyclopropanon-Zwischenstufe **82** verläuft.^[62] Schließlich wurde eine Pinakol-artige Umlagerung von monomesylierten Diolen beschrieben, bei der z. B. das sulfonylgeschützte Indol **84** mittels Triethylaluminium in das Keton **85** überführt werden konnte (Schema 35).^[63]



Schema 35: Verschiedene beobachtete 1,2-Arylmagerungen an Indolsystemen.^[60-63]

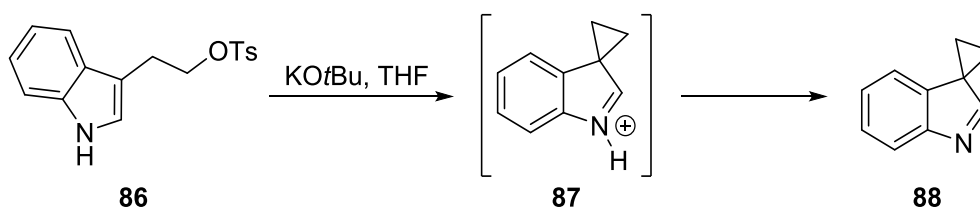
[60] D. Mobilio, L. G. Humber, A. H. Katz, C. A. Demerson, P. Hughes, R. Brigance, K. Conway, U. Shah, G. Williams, F. Labbadia, B. De Lange, A. Asselin, J. Schmid, J. Newburger, N. P. Jensen, B. M. Weichman, T. Chau, G. Neuman, D. D. Wood, D. Van Engen, N. Taylor, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2211-2217.

[61] R. W. Feenstra, E. H. M. Stokkingreef, R. J. F. Nivard, H. C. J. Ottenheim, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5583-5595.

[62] a) J. Bergman, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 31, 2899-2902. b) J. P. Sanchez, R. F. Parcell, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1601-1607.

[63] T. Shionhara, K. Suzuki, *Synthesis* **2003**, 141-146.

Der Mechanismus kationischer 1,2-Arylschiffs von Benzolderivaten wird meist über ein Phenonium-Ion formuliert, welches erstmalig von Cram im Jahr 1949 beschrieben wurde.^[64] Nachdem es jahrzehntelange Auseinandersetzungen darüber gab, ob es sich beim „Phenonium-Ion“ tatsächlich um ein mesomer delokalisiertes Carbokation oder vielmehr um schnell äquilibrierende lokalisierte Kationen handelt, wurde die Äquilibriums-Variante verworfen.^[65] Weiterhin gibt es jedoch eine Debatte darüber, ob die positive Ladung nur im Benzolring delokalisiert ist oder sich das Cyclopropylsystem durch Rückbindung an der Delokalisierung beteiligt. Quantenmechanische Betrachtungen von Sordo et al. legen allerdings letztere Variante nahe.^[66] Wenngleich im Bereich der physikalisch-organischen Chemie zahlreiche Studien zum Phenonium-Ion erschienen sind, wurden Intermediate dieser Struktur nur selten in der Synthese eingesetzt. Exemplarisch sei hier eine Arbeit von Akita et al. genannt, in der über Phenonium-Ionen γ -Lactone dargestellt wurden.^[67] Für Indolsysteme könnte eine Phenonium-artige Reaktion auch möglich sein, allerdings ließen sich in diesem Fall die Carbokationen durch die Enamin-Teilstruktur des Indols stabilisieren. Einen Hinweis auf eine derartige Reaktivität erhielten Corwin et al., die bei einer Umsetzung des tosylierten Tryptophols **86** mit KOtBu die ungeladene *spiro*-Verbindung **88** isolieren konnten. Vermutlich war diese über das Iminium-Ion **87** als Phenonium-Analogon entstanden (Schema 36).^[68]



Schema 36: Bildung der *spiro*-Verbindung **88** über das Iminium-Ion **87**.

β -Aminosäuren spielen in der Natur eine wichtige Rolle und kommen in zahlreichen Naturstoffen vor. Die einfachste β -Aminosäure ist β -Alanin (**89**), von der ausgehend sich alle weiteren β -Aminosäuren ableiten. Die Gruppe der β -Aminosäuren kann nach Seebach et al. je nach Substitution weiter unterteilt werden, indem die Position der Substituenten mit hochgestellten Zahlen angegeben wird. So handelt es sich bei der in dieser Arbeit dargestellten β -Aminosäure **90** beispielsweise um eine $\beta^{2,3,3}$ -trisubstituierte β -Aminosäure.^[69] Auch in vielen der in Kapitel 2.3.5 vorgestellten Naturstoffe kommt die β -Aminosäure

[64] a) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3863-3870. b) D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2129-2137.

[65] a) H. C. Brown, K. J. Morgan, F. J. Chloupek, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2137-2153. b) G. A. Olah, N. J. Head, G. Rasul, G. K. S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 875-882.

[66] a) E. del Río, M. I. Menéndez, R. López, T. L. Sordo, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 5568-5571. b) Y. Tsuji, J. P. Richard, *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, 29, 557-564.

[67] S. Nagumo, M. Ono, Y. Kakimoto, T. Furukawa, T. Hisano, M. Mizukami, N. Kawahara, H. Akita, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6618-6622.

[68] W. D. Closson, S. A. Roman, G. T. Kwiatkowski, D. A. Corwin, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 21, 2271-2276.

[69] E. Juaristi in *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi, V. A. Soloshonok), John Wiley & Sons, Hoboken, **2005**, S. 1-17.

D- β -Tyrosin (**91**) vor (Abbildung 8). Insbesondere Seebach et al. führten zahlreiche Untersuchungen zum Einbau von β -Aminosäuren in Peptidstrukturen durch.^[70]

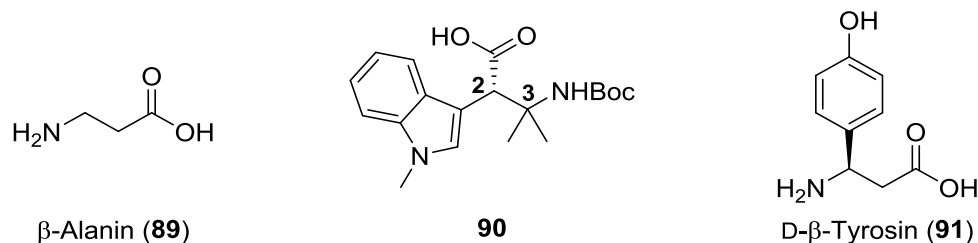


Abbildung 8: Einige relevante β -Aminosäuren.

β -Tryptophane wurden bislang nicht in der Natur beobachtet, weisen jedoch eine Reihe von interessanten Eigenschaften auf. Beispielsweise wirken einige synthetisch hergestellte Derivate gegen Bluthochdruck^[71] oder modifizieren beim Einbau in kleine Peptide deren Wirkung gegenüber bestimmten Opioid-Rezeptoren.^[72] Zur Darstellung von β -Tryptophanen existieren bislang nur wenige Methoden. Eine Möglichkeit verläuft ausgehend von Indolylacetonitrilen oder Nitrilestern, die sich in β^2 - bzw. β^3 -substituierte β -Aminosäuren überführen lassen.^[71] Auch ein Zugang über eine Fischer-Indolsynthese wurde beschrieben.^[73] Cbz-geschützte β^2 -Tryptophane **95** ließen sich mit Evans-Methodik über eine stereoselektive Mannich-Reaktion darstellen (Schema 37 oben).^[74] Die modernste Variante ist jedoch die Umsetzung von Indolen mit β -Nitroacrylaten wie **96** in einer Friedel-Crafts-Reaktion. Diese wurde in racemischer Form von Liu et al. beschrieben, wobei durch Reaktion von α - bzw. β -Nitroalkanen mit Indolderivaten die jeweiligen α - und β -Nitroester zugänglich waren. Die Reduktion eines α -Nitroesters zum *N*-Acetylamino-säure-Ethylester wurde ebenfalls durchgeführt.^[75] Im Jahr 2011 wurden zwei stereoselektive Varianten publiziert, bei denen die Stereoselektivität entweder durch Verwendung eines chiralen Liganden (Schema 37 unten)^[76a] oder eines chiralen Nitroacrylats^[76b] erzielt wurde. Für die Synthese von Oxindol- β -Tryptophanderivaten erschien 2013 eine Arbeit, bei der diese mittels organokatalysierter Addition von Nitroalkanen an Alkylidenindolinone dargestellt wurden. Möglich war hier sowohl der Zugang zu β^2 - als auch β^3 -substituierten Aminosäuren, wobei jedoch die Stereoselektivität an der β^2 -Position nicht allzu hoch war und sperrige Substituenten an der β^3 -Position nicht

[70] Einige Beispiele: D. Seebach, A. K. Beck, D. J. Bierbaum, *Chem. Biodiversity* **2004**, 1, 1111-1239.

[71] M. E. Safdy, E. Kurchacova, R. N. Schut, H. Vidrio, E. Hong, *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 723-730.

[72] R. Zamfirova, N. Pavlov, P. Todorov, P. Mateeva, J. Martinez, M. Calmès, E. Naydenova, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4052-4055.

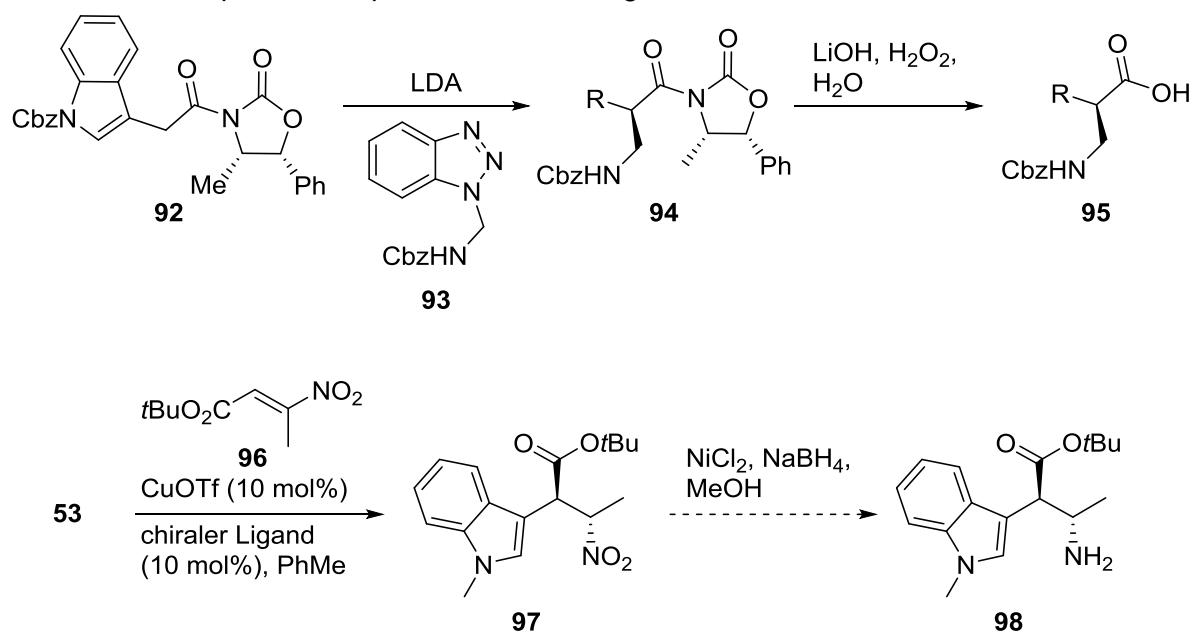
[73] M. S. Morales-Ríos, L. G. Zepeda, P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2825-2826.

[74] E. Arvanitis, H. Ernst, A. A. Ludwig, A. J. Robinson, P. B. Wyatt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 521-528.

[75] Y. Sui, L. Liu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 977-985.

[76] a) T. Arai, A. Awata, M. Wasai, N. Yokoyama, H. Masu, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5450-5456. b) N. Pavlov, P. Gilles, C. Didierjean, E. Wenger, E. Naydenova, J. Martinez, M. Calmès, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6116-6124.

toleriert wurden.^[77] Einige Alkylidenindolinone weisen selbst biologische Aktivität auf und wurden zum Beispiel auf antiproliferative Wirkung untersucht.^[78]



Schema 37: Synthesen von β-Tryptophanen.^[74,76a]

[77] A. Quintavalla, F. Lanza, E. Montroni, M. Lombardo, C. Trombini, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12049-12064.

[78] Z. Song, C.-P. Chen, J. Liu, X. Wen, H. Sun, H. Yuan, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 809-819.

2.4 Jasplakinolid und Seragamid A

2.4.1 Die Familie der Jasplakinolid-artigen Naturstoffe

Eine weitere Gruppe von marinen peptidischen Naturstoffen mit außergewöhnlichen Bioaktivitäten stellen die Jasplakinolid-artigen Naturstoffe dar. Die namensgebende Verbindung ist Jasplakinolid A (**99**, alternativer Name: Jaspamid), welches im Jahr 1986 parallel von mehreren Forschungsgruppen aus Schwämmen der Spezies *Jaspis* isoliert wurde.^[79] Das Team um Ireland, Faulkner und Clardy konnte aus 73 g getrocknetem Schwamm 80 mg des Naturstoffs **99** isolieren, während Crews et al. aus 3 kg Nassmaterial 900 mg sauberes Jasplakinolid (**99**) erhielten. Die Strukturaufklärung erfolgte primär durch die Analyse von Fragmenten aus der CI-Massenspektrometrie^[79b] und ¹H- und ¹³C-NMR-Experimente, wobei insbesondere ¹H,¹H-COSY-Verfahren eingesetzt wurden. Bei Jasplakinolid (**99**) handelt es sich um ein zyklisches Depsipeptid, welches aus einem Tripeptid-Teil und einer Hydroxycarbonsäure aufgebaut ist. Der Tripeptid-Teil besteht aus einer Alanin-Einheit, einer *N*-Methyl-2-bromtryptophan-Einheit sowie einem ungewöhnlichen β -Tyrosinteil. Bei der Hydroxycarbonsäure-Einheit handelt es sich genauer gesagt um ein Tetraketid, welches vermutlich aus vier Propionat-Einheiten zusammengesetzt wurde. Die Stereochemie des Alanins konnte mittels Pirkle-HPLC-Analyse zu (*S*) aufgeklärt werden. Durch die Röntgenstrukturanalyse eines an der phenolischen OH-Gruppe acetylierten Derivats konnte mit der bekannten Stereochemie des Alanins auch die Stereochemie an den restlichen Zentren aufgeklärt werden, sodass sich die in Abbildung 9 gezeigte Struktur ergab.

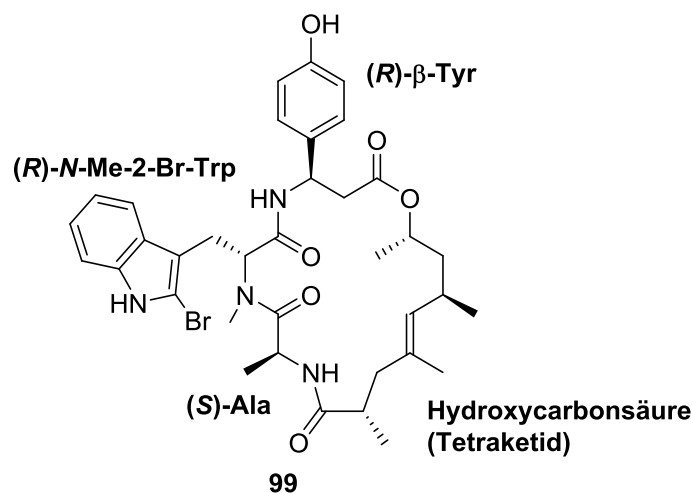


Abbildung 9: Struktur von Jasplakinolid (**99**).^[79]

In den letzten Jahren wurden zahlreiche weitere Jasplakinolide isoliert, bei denen sowohl strukturelle Modifikationen in der Tripeptideinheit als auch im Tetraketid beobachtet wurden. Zum heutigen Zeitpunkt sind gesichert mindestens 22 Jasplakinolide bekannt sowie einige strukturell eng verwandte Naturstoffe wie die Pipestelide A-C, die Al-Mourabit et al. aus dem Schwamm *Pipestela candelabra* isolieren konnten.^[80] In Abbildung 10 sind einige der

[79] a) T. M. Zabriskie, J. A. Klocke, C. M. Ireland, A. H. Marcus, T. F. Molinski, D. J. Faulkner, C. Xu, J. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3123-3124. b) P. Crews, L. V. Manes, M. Boehler, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2797-2800.

[80] a) Jasplakinolid (Jasp) A: J. C. Braekman, D. Daloz, B. Moussiaux, *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 994-995. b) Jasp B, C: A. Zampella, C. Giannini, C. Debitus, C. Roussakis, M. V. D'Auria, *J. Nat. Prod.*

Jasplakinolid-Vertreter dargestellt. Bei Jasplakinolid B (**100**) ist die Tetraketid-Funktion oxidiert und deren Doppelbindung isomerisiert, während bei Jasplakinolid V (**101**) das β -Tyrosin in *ortho*-Position zur phenolischen Hydroxygruppe eine weitere Hydroxygruppe trägt. Ein Beispiel für ein an beiden Molekülteilen modifiziertes Jasplakinolid ist das Jasplakinolid U (**102**), bei dem das Tetraketid oxidiert wurde und außerdem das Indol durch ein oxidiertes, debromiertes Analogon ersetzt wurde. Pipestelid A (**103**) unterscheidet sich von Jasplakinolid (**99**) nur durch den Brom-Substituenten *ortho* zur phenolischen Hydroxygruppe.

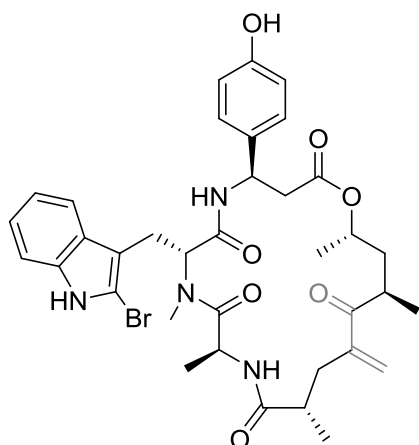
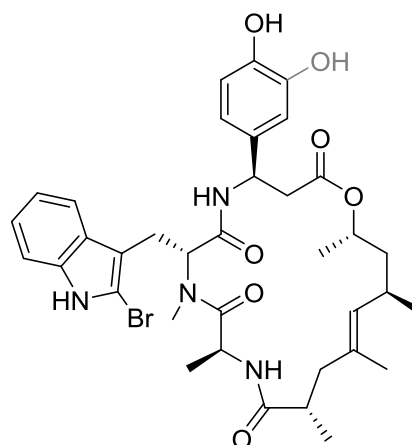
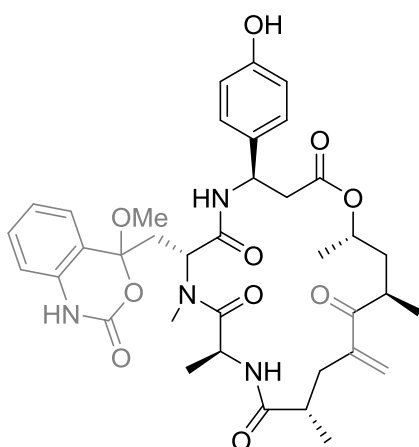
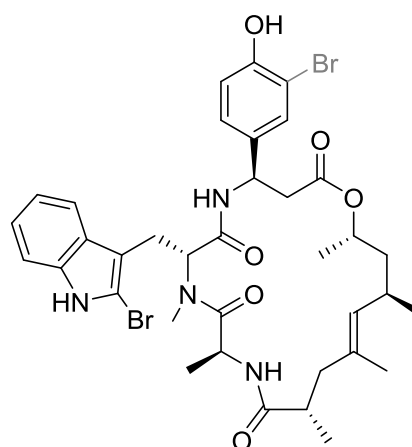
Jasplakinolid B (**100**)Jasplakinolid V (**101**)Jasplakinolid U (**102**)Pipestelid A (**103**)

Abbildung 10: Einige Jasplakinolid-Vertreter und am β -Tyrosin bromiertes Pipestelid A (**103**).

- 1999**, 62, 332-334. c) Jasp D-G: F. Gala, M. V. D'Auria, S. De Marino, F. Zollo, C. D. Smith, J. E. Copper, A. Zampella, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5212-5219. d) Jasp H-L: F. Gala, M. V. D'Auria, S. De Marino, V. Sepe, F. Zollo, C. D. Smith, J. E. Copper, A. Zampella, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7127-7130. e) Jasp M-P: F. Gala, M. V. D'Auria, S. De Marino, V. Sepe, F. Zollo, C. D. Smith, S. N. Keller, A. Zampella, *Tetrahedron* **2009**, 65, 51-56. f) Jasp Q+R: S. S. Ebada, V. Wray, N. J. de Voogd, Z. Deng, W. Lin, P. Proksch, *Mar. Drugs* **2009**, 7, 435-444. g) Jasp S-U: S. J. Robinson, B. I. Morinaka, T. Amagata, K. Tenney, W. M. Bray, N. C. Gassner, R. S. Lokey, P. Crews, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1651-1661. h) Jasp V+W: K. R. Watts, B. I. Morinaka, T. Amagata, S. J. Robinson, K. Tenney, W. M. Bray, N. C. Gassner, R. S. Lokey, J. Media, F. A. Valeriote, P. Crews, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 341-351. i) Pipestelid A-C: J. Sorres, M.-T. Martin, S. Petek, H. Levaique, T. Cresteil, S. Ramos, O. Thoison, C. Debitus, A. Al-Mourabit, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 759-763.

Bereits kurz nach der Entdeckung der Jasplakinolide wurde die zweite Gruppe strukturell verwandter Naturstoffe, nämlich die Geodiamolide, entdeckt. Die ersten Vertreter, Geodiamolid A (**104**) und Geodiamolid B (**105**), wurden 1987 aus *Geodia* sp., welche vor der Küste von Trinidad und Tobago gesammelt wurden, isoliert.^[81] Die Geodiamolide verfügen über den gleichen Tetraketid-Teil wie die Jasplakinolide, bzw. dessen oxidierte und isomerisierte Variante wie bei Jasplakinolid B (**100**). Ebenso weisen sie eine Tripeptid-Einheit auf und sind zyklisch als Depsipeptide verknüpft. Allerdings sind die Geodiamolide zumeist 18-gliedrige Ringe, während die Jasplakinolide 19-gliedrige Ringe sind. Der Unterschied rührt daher, dass die Geodiamolide bis auf Geodiamolid H (**107**) und I (**108**) anders als die Jasplakinolide keine β -Aminosäure, sondern nur α -Aminosäuren enthalten, wodurch sich die Ringgröße verkleinert. Alle Geodiamolide verfügen über ein in 3-Position halogeniertes D-Tyrosin und zwei L-Aminosäuren, bei denen es sich um Glycin, Alanin, Valin oder Serin handelt. Eine Ausnahme sind hier erneut Geodiamolid H (**107**) und I (**108**), die über die β -Tyrosineinheit von Jasplakinolid (**99**) verfügen. Bislang wurden 19 verschiedene Geodiamolide sowie das strukturell eng verwandte Neosiphoniamolid (**109**) isoliert.^[82] Abbildung 11 zeigt einige der Geodiamolide.

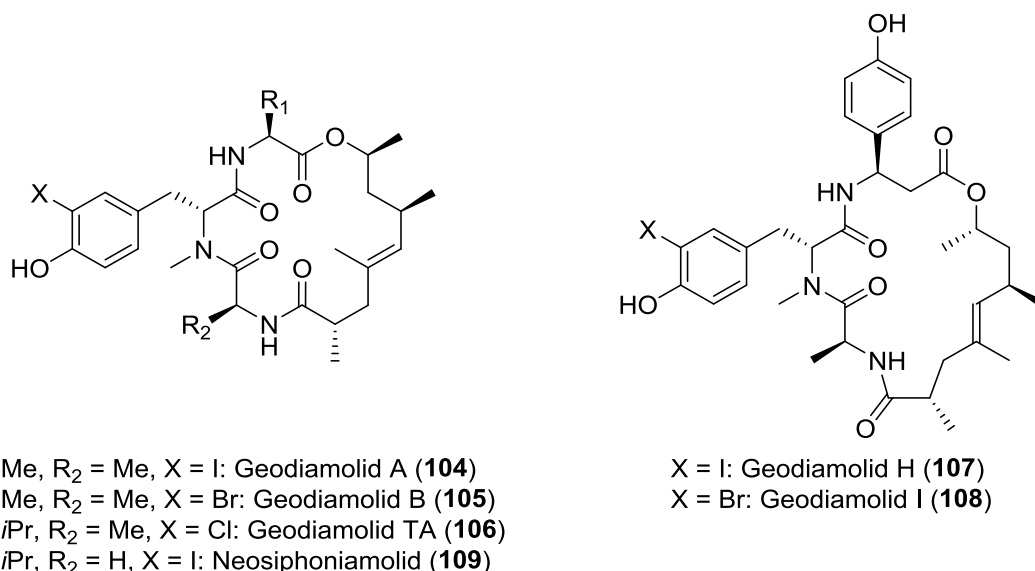


Abbildung 11: Strukturen einiger Geodiamolide sowie von Neosiphoniamolid (**109**).

Die Vertreter der Jasplakinolid-artigen Naturstoffe, die in dieser Arbeit untersucht wurden, sind die Seragamide. Diese wurden 2006 von Tanaka et al. im Schwamm *Suberites japonicus* (Thiele), welcher vor Okinawa gesammelt wurde, entdeckt. Aus 500 g Nassgewicht des Schwamms wurden insgesamt sechs neue Naturstoffe, die Seragamide A-F, sowie Geodiamolid I (**108**) isoliert (Abbildung 12). Am meisten enthalten (146 mg) war Seragamid A

[81] W. R. Chan, W. F. Tinto, P. S. Manchand, L. J. Todaro, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3091-3093.

[82] a) Geodiamolid (Geo) C-F: E. D. de Silva, R. J. Andersen, T. M. Allen, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 489-492. b) Geo H+I: W. F. Tinto, A. J. Lough, S. McLean, W. F. Reynolds, M. Yu, W. R. Chan, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4451-4458. c) Geo J-R: J. E. Coleman, R. Van Soest, R. J. Andersen, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1137-1141. d) Neosiphoniamolid: M. V. D'Auria, L. G. Paloma, L. Minale, A. Zampella, C. Debitus, J. Perez, *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 121-123.

(110).^[83] Dieses weist strukturell große Ähnlichkeit zu Geodiamolid A (104) auf, wobei jedoch der esterverknüpfte Alaninrest durch eine L-Threonineinheit ersetzt wurde. Die Konfiguration des Naturstoffs wurde für den Tripeptid-Teil durch Marfeys Methode^[24] und für den Tetraketid-Teil durch Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Verschiebungen mit Jasplakinolid (99) bestimmt.

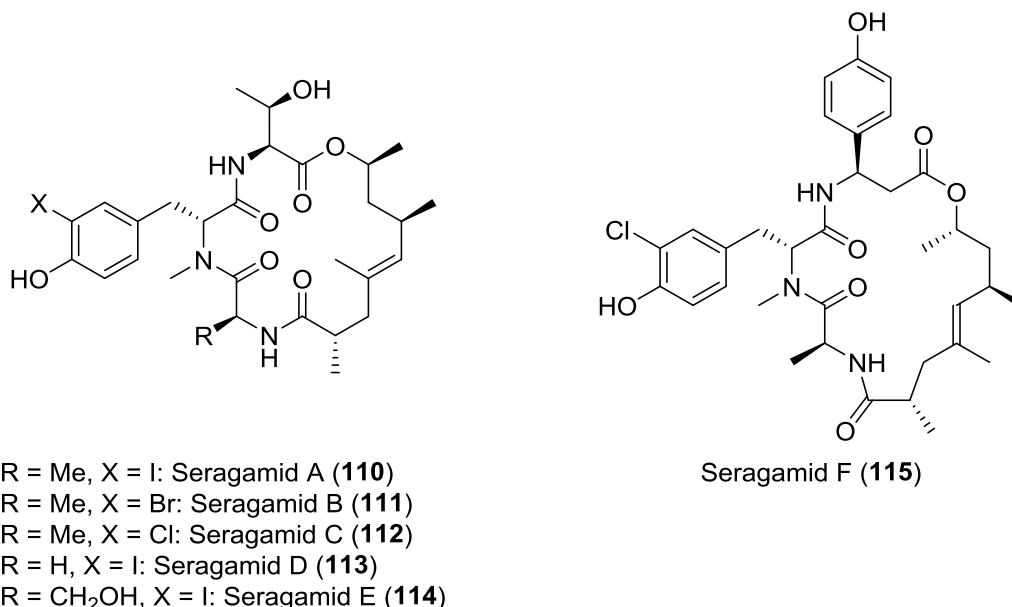


Abbildung 12: Strukturen der Seragamide A-F.^[83]

Wie bereits in Kapitel 2.3.1 erwähnt, wurden in manchen Schwämmen sowohl Naturstoffe aus der Hemiasterlin- als auch aus der Jasplakinolid-Wirkstoffklasse gefunden. Insbesondere wurden bei der ersten Isolierung von Hemiasterlin (9) von Kashman et al.^[17] ebenfalls Jasplakinolid (99) und Geodiamolid TA (106) isoliert. Allerdings ist das Vorkommen Jasplakinolid-artiger Naturstoffe nicht nur auf marine Quellen beschränkt. 1995 konnte eine Gruppe um Reichenbach und Höfle die strukturell verwandten Chondramide A-D (116-119) aus Myxobakterien isolieren, welche im Boden der Insel Madeira gesammelt worden waren (Abbildung 13).^[84] Die Gerüste ähneln denen des Jasplakinolids (99), wobei jedoch der Tetraketid-Baustein modifiziert wurde und um ein Kohlenstoffatom verkürzt vorliegt. Außerdem verfügen die Chondramide A (116) und B (117) über einen zusätzlichen Methoxysubstituenten an der β^2 -Position des β -Tyrosins. Die Konfiguration der Verbindungen wurde in der ursprünglichen Arbeit nicht aufgeklärt, sodass erst durch Totalsynthesen der Chondramide A (116)^[85] und C (118)^[86] deren genaue Stereochemie bestimmt werden konnte. Noch etwas weiter von der Struktur der Stammverbindung Jasplakinolid (99) entfernt sind die Miuraenamide A-F aus dem marinen Myxobakterium *Paraliomyxa miuraensis*, die neben einer

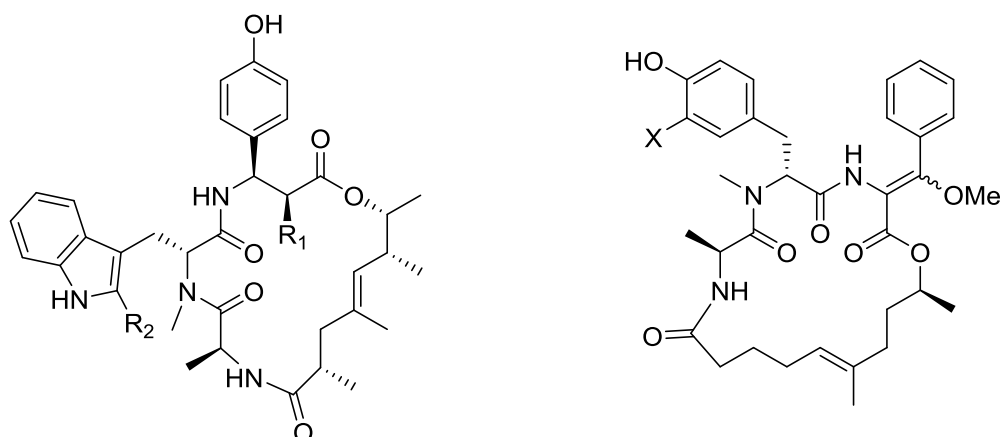
[83] C. Tanaka, J. Tanaka, R. F. Bolland, G. Marriott, T. Higa, *Tetrahedron* **2006**, 62, 3536-3542.

[84] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1995**, 48, 1262-1266.

[85] A. Schmauder, L. D. Sibley, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4328-4336.

[86] a) H. Waldmann, T.-S. Hu, S. Renner, S. Menninger, R. Tannert, T. Oda, H.-D. Arndt, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6573-6577; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6473-6477. b) U. Eggert, R. Diestel, F. Sasse, R. Jansen, B. Kunze, M. Kalesse, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6578-6582; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6478-6482.

noch weiter vereinfachten Hydroxycarbonsäure eine Dehydroaminosäure bzw. ein oxidiertes Phenylalanin im Tripeptidteil enthalten (Abbildung 13).^[87]



R₁ = OMe, R₂ = H: Chondramid A (**116**)
 R₁ = OMe, R₂ = Cl: Chondramid B (**117**)
 R₁ = H, R₂ = H: Chondramid C (**118**)
 R₁ = H, R₂ = Cl: Chondramid D (**119**)

X = Br, Doppelbindung E: Miuraenamid A (**120**)
 X = Cl, Doppelbindung E: Miuraenamid B (**121**)
 X = I, Doppelbindung E: Miuraenamid C (**122**)
 X = Br, Doppelbindung Z: Miuraenamid D (**123**)

Abbildung 13: Strukturen der Chondramide A-D und Miuraenamide A-D.

Durch die Isolierung Jasplakinolid-artiger Naturstoffe sowohl aus marinen als auch aus nicht-marinen Quellen ist wahrscheinlich, dass nicht die marinen Schwämme selbst, sondern wie bei den Chondramiden Bakterien die aus Schwämmen isolierten Verbindungen produzieren.

2.4.2 Medizinisches Potential

Bereits bei der Isolierung von Jasplakinolid (**99**) waren erste Untersuchungen zur Bioaktivität durchgeführt worden. Dabei zeigte Verbindung **99** keine Aktivität gegenüber verschiedenen Bakterien, war jedoch selektiv wirksam gegen *Candida albicans* sowohl bei in vitro- als auch bei in vivo-Experimenten.^[79,88] Diese Aktivität gegen *Candida* sp. sowie die Nichtaktivität gegenüber Bakterien wurden auch für die Chondramide berichtet.^[84] Jasplakinolid (**99**) weist jedoch noch eine Reihe weiterer Bioaktivitäten auf. Eine starke Toxizität gegen bestimmte als Pflanzenschädlinge vorkommende Insekten sowie eine herbizide Wirkung beschrieben Hamann et al.^[89] Auch eine starke Wirkung gegen den Malaria-Parasiten *Plasmodium falciparum* wurde beobachtet.^[90] Am interessantesten für die Wirkstoffforschung war jedoch die hohe Zytotoxizität von Jasplakinolid (**99**) gegenüber einer Reihe von Krebszelllinien, die

[87] a) T. Iizuka, R. Fudou, Y. Jojima, S. Ogawa, S. Yamanaka, Y. Inukai, M. Ojika, *J. Antibiot.* **2006**, 59, 385-391. b) M. Ojika, Y. Inukai, Y. Kito, M. Hirata, T. Iizuka, R. Fudou, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 126-133.

[88] V. R. Scott, R. Boehme, T. R. Matthews, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, 32, 1154-1157.

[89] a) K. A. El Sayed, D. C. Dunbar, T. L. Perry, S. P. Wilkins, M. T. Hamann, *J. Agric. Food Chem.* **1997**, 45, 2735-2739. b) J. Peng, X. Shen, K. A. El Sayed, D. C. Dunbar, T. L. Perry, S. P. Wilkins, M. T. Hamann, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 2246-2252.

[90] Y. Mizuno, A. Makioka, S. Kawazu, S. Kano, S. Kawai, M. Akaki, M. Aikawa, H. Ohtomo, *Parasitol. Res.* **2002**, 88, 844-848.

erstmalig 1992 systematisch untersucht wurde.^[91] Dabei zeigten sich ein Gemisch aus Geodiamolid A (**104**) und B (**105**) sowie reines Jasplakinolid (**99**) als stark zytotoxisch. Viele andere Verbindungen aus der Substanzklasse wie u. a. Geodiamolid C-F, Chondramid A-D, die meisten Jasplakinolide sowie Seragamid A-F wiesen ebenfalls starke bis sehr starke Aktivität in entsprechenden Assays auf.^[80-84] In Tabelle 2 sind einige Zytotoxizitäten von Jasplakinolid-artigen Naturstoffen aufgeführt, welche meist über einen MTT-Assay^[92] bestimmt wurden.

Tabelle 2: Ausgewählte Zytotoxizitäten Jasplakinolid-artiger Naturstoffe.^[80i,84,91,93,94]

Krebszelllinie	Organ	Verbindung	IC ₅₀ /ED ₅₀ (nM)
MCF-7	Brust	Jasplakinolid (99)	38 ^[91]
		Seragamid A (110)	26 ^[93]
		Geodiamolid A (104)	18 ^[94]
		Geodiamolid B (105)	10 ^[94]
T-47D	Brust	Jasplakinolid (99)	27 ^[91]
		Geodiamolid A (104)	19 ^[94]
		Geodiamolid B (105)	114 ^[94]
KB / KB3-1	Zervix	Jasplakinolid (99)	13 ^[80i]
		Pipestelid A (103)	105 ^[80i]
		Chondramid C (118)	3 ^[84]

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, ist insbesondere Chondramid C (**118**) stark zytotoxisch gegenüber der Zervix-Krebszelllinie KB3-1 mit einem IC₅₀-Wert von 3 nM. Gegenüber der Brustkrebs-Zelllinie MCF-7 sind sowohl Jasplakinolid (**99**) und Seragamid A (**110**) als auch die Geodiamolide A (**104**) und B (**105**) im zweistelligen nanomolaren Bereich aktiv. Deutliche Unterschiede zeigen sich bei der T-47D-Zelllinie, gegen die Geodiamolid B (**105**) in der Aktivität signifikant abfällt. Der im Vergleich zu Jasplakinolid (**99**) zusätzliche Bromsubstituent am Pipestelid A (**103**) senkt dessen Aktivität gegenüber der KB-Zelllinie merklich. Die jeweils weiteren Vertreter der einzelnen Naturstoffgruppen weisen in der Regel etwas niedrigere als die hier angegebenen oder gar keine Zytotoxizitäten auf.

Die vielfältige biologische Aktivität Jasplakinolid-artiger Naturstoffe legt deren Wechselwirkung mit einem in vielen Organismen vorkommenden Zielprotein nahe. Tatsächlich wurde 1994 erstmals die Wirkung von Jasplakinolid (**99**) auf Actin beschrieben. Dabei wurde beobachtet, dass der Naturstoff **99** kompetitiv die Bindung von Phalloidin an F-Actin hemmt und eine Actin-Polymerisation induziert.^[95] Polymere Actin-Filamente sind ebenso wie Mikrotubuli (vgl. Kapitel 2.3.2) ein wesentlicher Bestandteil des Zytoskeletts. Anders als Mikrotubuli, die ausgehend

[91] J. Stingl, R. J. Andersen, J. T. Emerman, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1992**, 30, 401-406.

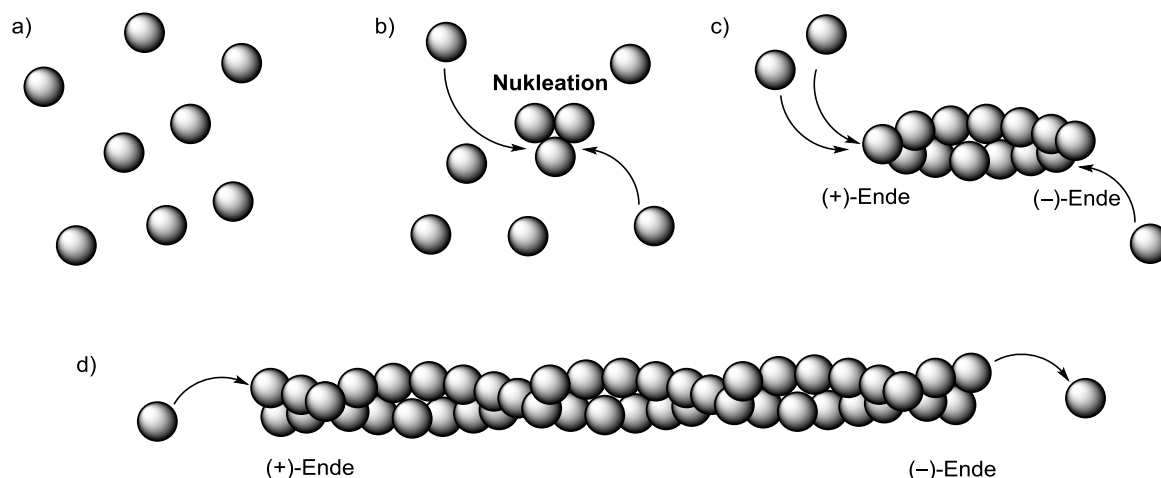
[92] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55-63.

[93] H.-D. Arndt, S. Rizzo, C. Nöcker, V. N. Wakchaure, L.-G. Milroy, V. Bieker, A. Calderon, T. T. N. Tran, S. Brand, L. Dehmelt, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 5311-5316.

[94] M. Rangel, M. P. Prado, K. Konno, H. Naoki, J. C. Freitas, G. M. Machado-Santelli, *Peptides* **2006**, 27, 2047-2057.

[95] M. R. Bubb, A. M. J. Senderowicz, E. A. Sausville, K. L. K. Duncan, E. D. Korn, *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 14869-14871.

von bestimmten Zentren wie z. B. Centrosomen eher im Zellinneren wachsen, findet sich ein dichtes Netzwerk von Actin-Filamenten primär an den Rändern der Zelle. Die Actin-Dynamik funktioniert nach einem ähnlichen Prinzip wie die des Tubulins (Schema 38). Die monomere Form des Actins, G-Actin (globuläres Actin) ist ein annähernd kugelförmiges Protein mit einer Masse von 42 kDa. Ebenso wie das α,β -Tubulin-Heterodimer benötigt G-Actin einen Energieträger zur Induktion seiner Polymerisation. Durch Binden von Adenosintriphosphat (ATP), komplexiert mit einem Kation wie Mg^{2+} oder Ca^{2+} , werden G-Actin-Moleküle zur Polymerisation aktiviert, wobei die genaue Menge an vorliegendem, aktiviertem G-Actin über bestimmte Proteine („sequestering proteins“) kontrolliert wird. Liegen genug aktive Monomere vor, kommt es zu einer Nukleation, welche durch eine andere Gruppe von Proteinen, die Actin-Nukleationsproteine, unterstützt werden kann. Weitere G-Actin-Einheiten lagern sich dann an beiden Seiten des Oligomers an und bilden so F-Actin aus (filamentöses Actin). F-Actin besitzt anders als ein Mikrotubulus keine röhrenförmige Struktur, sondern besteht aus zwei Actinsträngen, die helikal verdrillt sind. Daher sind Actinfilamente bis zu einem gewissen Grad biegsam, während Mikrotubuli eher starre Makromoleküle sind. Analog zu den Mikrotubuli sind auch Actinfilamente keine statischen Strukturen, sondern befinden sich einem konstanten Auf- und Abbauprozess („treadmilling“). Die beiden Enden des Filaments werden wiederum als (+)- und als (-)-Ende bezeichnet, wobei die Anlagerung weiterer Actin-Monomere an beiden Enden möglich ist. Die Anlagerung am (+)-Ende verläuft schneller als am (-)-Ende. Beim Erreichen des „steady state“ lagern sich G-Actineinheiten in der gleichen Geschwindigkeit am (+)-Ende an, in der sie am (-)-Ende abgebaut werden.^[40,96]



Schema 38: Stark vereinfachte Darstellung der Actindynamik, adaptiert nach Käs et al.^[40]

Durch die bereits erwähnten Sequestrierungs- sowie Nukleationsproteine kann die Dynamik des Polymerisations-/Depolymerisationsgleichgewichts von G- und F-Actin modifiziert werden. Eine weitere Gruppe von Proteinen, die Capping-Proteine, können an das (+)-Ende von Actinfilamenten binden und so deren Depolymerisation verhindern. Auf ähnliche Weise wirken auch die Jasplakinolid-artigen Naturstoffe. Diese binden an der Phalloidin-Bindungsstelle von F-Actin, die sich zwischen drei monomeren Einheiten befindet und für die Stammverbindung Phalloidin u. a. durch Röntgen-Faserbeugung beschrieben wurde.^[97] Für Chondramid A (**116**)

[96] L. T. Nguyen, Dissertation, Florida State University, Tallahassee (USA), **2011**.

[97] T. Oda, K. Namba, Y. Maéda, *Biophys. J.* **2005**, *88*, 2727-2736.

wurden computerchemische Modeling-Studien sowohl am „kanonischen“ F-Actin als auch am strukturell modifizierten F-Actin von *Toxoplasma gondii* durchgeführt.^[98] In einer neuen Arbeit konnte die Bindungsstelle von Jasplakinolid (**99**) an einem *Plasmodium falciparum*-Actin mittels Kryoelektronenmikroskopie bestimmt werden.^[99]

Allen Naturstoffen ist gemein, dass sie die Polymerisation von G-Actin fördern und die Depolymerisation von F-Actin unterdrücken. Die meisten Studien wurden zum Jasplakinolid (**99**) durchgeführt. Interessanterweise stabilisierte der Naturstoff **99** Actinfilamente in vitro, aber zerstörte diese in in vivo-Modellen und führte stattdessen zu einer ungerichteten Polymerisation von G-Actineinheiten zu einer amorphen Masse. Bei in vitro-Versuchen wurden Actinfilamente hingegen versteift und ihre thermische Stabilität erhöhte sich.^[100] Da Actinstrukturen neben der Stabilisierung des Zytoskeletts wesentlich an der Zellmotilität beteiligt sind, wurden auch zu deren Beeinflussung zahlreiche Studien durchgeführt. Die Zellmotilität spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Metastasen, sodass hier ein möglicher Angriffspunkt für neue Wirkstoffe vermutet wurde. Für eine der getesteten Zelllinien konnte eine Verringerung der Zellmotilität festgestellt werden, während sich die Motilität von Zellen der A549-Lungenkrebs-Zelllinie erhöhte.^[101] Generell sind auf Actin wirkende Naturstoffe oft keine guten Wirkstoffkandidaten für die Entwicklung neuer Krebsmedikamente, da auch gesunde Zellen elementar auf die Actindynamik angewiesen sind. Die Selektivität derartiger Naturstoffe gegenüber Krebszellen ist somit meist gering.

Dennoch sind in den letzten Jahren zahlreiche Publikationen erschienen, bei denen Jasplakinolid (**99**) in biologischen Experimenten zum Einsatz kam. Dabei wurde die starke Bindung an F-Actin und dessen Stabilisierung in Zellkulturen ausgenutzt, um Studien an Actinstrukturen und Actin-vermittelten Prozessen durchzuführen. Da Jasplakinolid (**99**) im Gegensatz zu Phalloidin zellpermeabel ist, kann es ohne Schädigung der zu untersuchenden Zellen verwendet werden.^[102] Zwei Beispiele sollen an dieser Stelle betrachtet werden. Weiner et al. entwickelten 2011 einen „Cocktail“ aus Jasplakinolid (**99**) und zwei anderen Molekülen, mit dem die komplette Actin-Dynamik verschiedener Zelllinien für über 10 Minuten angehalten werden konnte.^[103] 2012 erschien eine Arbeit, die die Darstellung und Verwendung von mit Fluorophoren funktionalisierten Analoga von Chondramid C (**118**) sowie Jasplakinolid (**99**) zur Visualisierung statischer Actin-Strukturen beschrieben. Am besten geeignet war das Jasplakinolid-Derivat **124**, bei dem im Vergleich zum Naturstoff der Bromsubstituent am Tryptophan sowie eine Methylgruppe des Tetraketid-Rests fehlen. Die Alanin-Einheit des Tripeptids wurde durch eine L-Lysineinheit ersetzt. An deren Seitenkette wurden ein Spacer

[98] C. I. Ma, K. Diraviyam, M. E. Maier, D. Sept, L. D. Sibley, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1565-1572.

[99] S. Pospich, E.-P. Kumpula, J. von der Ecken, J. Vahokoski, I. Kursula, S. Raunser, *PNAS* **2017**, 114, 10636-10641.

[100] a) M. R. Bubb, I. Spector, B. B. Beyer, K. M. Fosen, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 5163-5170. b) B. Visegrády, D. Lőrinczy, G. Hild, B. Somogyi, M. Nyitrai, *FEBS Lett.* **2004**, 565, 163-166.

[101] C. Hayot, O. Debeir, P. Van Ham, M. Van Damme, R. Kiss, C. Decaestecker, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2006**, 211, 30-40.

[102] Teilübersicht: G. S. B. Andavan, R. Lemmens-Gruber, *Mar. Drugs* **2010**, 8, 810-834.

[103] G. E. Peng, S. R. Wilson, O. D. Weiner, *Mol. Biol. Cell* **2011**, 22, 3986-3994.

und ein BODIPY-Farbstoff als Fluorophor angebracht (Abbildung 14). Die Färbung mit diesem Derivat funktionierte mit vernachlässigbarer Beeinflussung der Actin-Dynamik in den untersuchten Zellen.^[104]

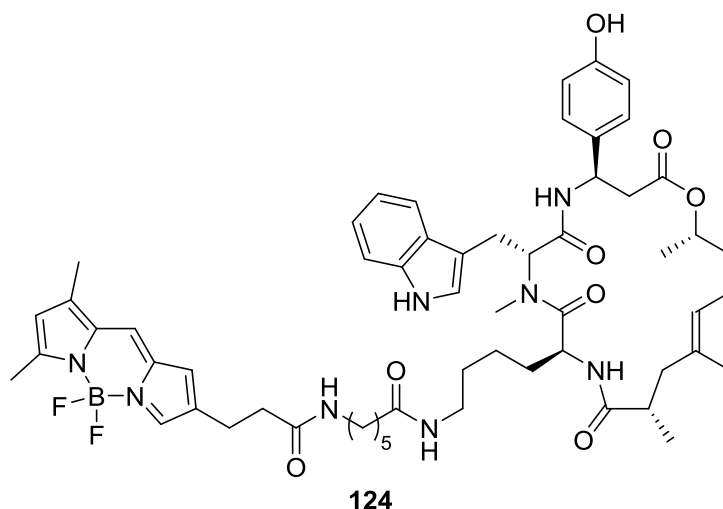


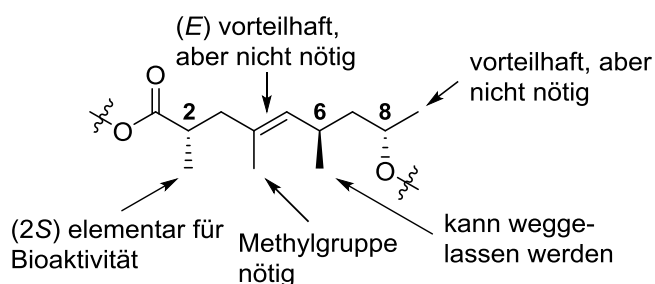
Abbildung 14: Struktur der BODIPY-Fluoreszenz-Sonde **124**.^[104]

Für Seragamid A (**110**) ist die Bioaktivität weit weniger gut dokumentiert. Tanaka et al. beschrieben 2006, dass Seragamid A (**110**) im in vitro-Experiment wie Jasplakinolid (**99**) die Polymerisation von G-Actin induzierte sowie die Depolymerisation von F-Actin verhinderte.^[83] Ein fluoreszenzmikroskopischer Assay wurde während der Entstehung dieser Arbeit von Waldmann et al. an Neuro-2a-Neuroblastomzellen durchgeführt. Die Inhibition der Actin-Dynamik zeigte sich hier durch die Bildung von neuritähnlichen Strukturen, welche hauptsächlich aus mit Taxol stabilisierten Mikrotubuli bestanden. Die Bindung von Seragamid A (**110**) an der Phalloidin-Bindungsstelle wurde durch die Inhibition der Bindung von gelabeltem Phalloidin an F-Actin nachgewiesen.^[93]

Im Hinblick auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen führten Waldmann et al. Zytotoxizitäts-Untersuchungen an Derivaten von Jasplakinolid (**99**) und Chondramid C (**118**) durch, bei denen insbesondere die Tetraketid-Einheit variiert wurde. Die Ergebnisse sind in Schema 39 zusammengefasst. Sehr wichtig für die Bioaktivität waren die (2*S*)-Methylgruppe, die eine Strukturvariation nicht tolerierte, sowie die Methylsubstitution an der Doppelbindung. Die Methylgruppe am C6-Kohlenstoffatom konnte jedoch ohne große Aktivitätsverluste weggelassen werden, was mit Einschränkungen auch für die Methylgruppe am C8-Kohlenstoffatom galt.^[105] Diese Erkenntnisse könnten sich auch auf Seragamid A (**110**) übertragen lassen.

[104] a) L.-G. Milroy, S. Rizzo, A. Calderon, B. Ellinger, S. Erdmann, J. Mondry, P. Verveer, P. Bastiaens, H. Waldmann, L. Dehmelt, H.-D. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8480-8486. b) H. Waldmann, L.-G. Milroy, S. Rizzo, H.-D. Arndt, L. Dehmelt, WO2013/072526 A1, **2013**.

[105] R. Tannert, L.-G. Milroy, B. Ellinger, T.-S. Hu, H.-D. Arndt, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3063-3077.



Schema 39: SAR am Tetraketid-Teil anhand von Jasplakinolid-Derivaten.^[105]

2.4.3 Zugänge zum gemeinsamen Tetraketid-Teil

Aufgrund der interessanten biologischen Eigenschaften vieler Jasplakinolid-artiger Naturstoffe wurde eine beträchtliche Anzahl von synthetischen Arbeiten veröffentlicht, die entweder die Totalsynthese der Naturstoffe oder die Partialsynthese des Tetraketid-Teils **125** bzw. des Peptidteils zum Thema hatten. Insgesamt sind bis Anfang 2018 acht Totalsynthesen von Jasplakinolid (**99**),^[105,106] sieben von den Geodiamoliden A (**104**), B (**105**) bzw. D,^[106c,d,107] vier der Chondramide A (**116**) und C (**118**)^[85,86,105] sowie eine Totalsynthese von Seragamid A (**110**)^[93] publiziert worden. Neben einer Teilsynthese des Tripeptid-Teils von Geodiamolid A (**104**)^[108] sowie zweien des Tripeptid-Teils von Jasplakinolid (**99**)^[109] hat insbesondere die Synthese des anspruchsvollen Tetraketid-Bausteins **125** der Jasplakinolide, Geodiamolide und Seragamide große Aufmerksamkeit erfahren. Allein zu dessen Partialsynthese sind seit 1988 sechs Arbeiten erschienen.^[110] Da dieser Teil auch im Seragamid A (**110**) vorkommt, werden im Folgenden einige Ansätze zur Synthese des Tetraketids **125** beschrieben. Zwei Transformationen waren meist besonders kritisch. Einerseits musste die Doppelbindung des Tetraketids **125** stereoselektiv als (*E*)-Doppelbindung eingeführt werden und andererseits die (2*S*)-Methylgruppe in α -Position der Carbonsäure installiert werden. In Abbildung 15 sind die hierfür verfolgten Ansätze zusammengefasst.

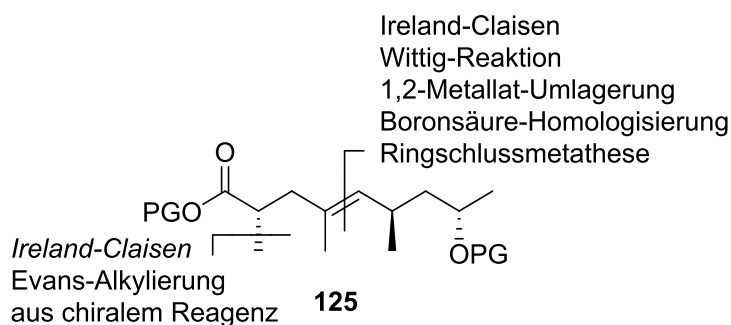
[106] a) P. A. Grieco, Y. S. Hon, A. Perez-Medrano, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1630-1631. b) K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5196-5202. c) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, B. R. Nallaganchu, A. Bhandari, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7085-7088. d) T. Imaeda, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 591-594. e) Y. Hirai, K. Yokota, T. Momose, *Heterocycles* **1994**, *39*, 603-612. f) P. Ashworth, B. Broadbelt, P. Jankowski, P. Kocienski, A. Pimm, R. Bell, *Synthesis* **1995**, 199-206. g) A. K. Ghosh, D. K. Moon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2425-2427.

[107] a) P. A. Grieco, A. Perez-Medrano, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4225-4228. b) J. D. White, J. C. Amedio Jr., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 738-743. c) Y. Hirai, K. Yokota, H. Sakai, T. Yamazaki, T. Momose, *Heterocycles* **1989**, *29*, 1865-1869. d) Y. Hirai, K. Yokota, T. Yamazaki, T. Momose, *Heterocycles* **1990**, *30*, 1101-1119. e) T. Shioiri, T. Imaeda, Y. Hamada, *Heterocycles* **1997**, *46*, 421-442.

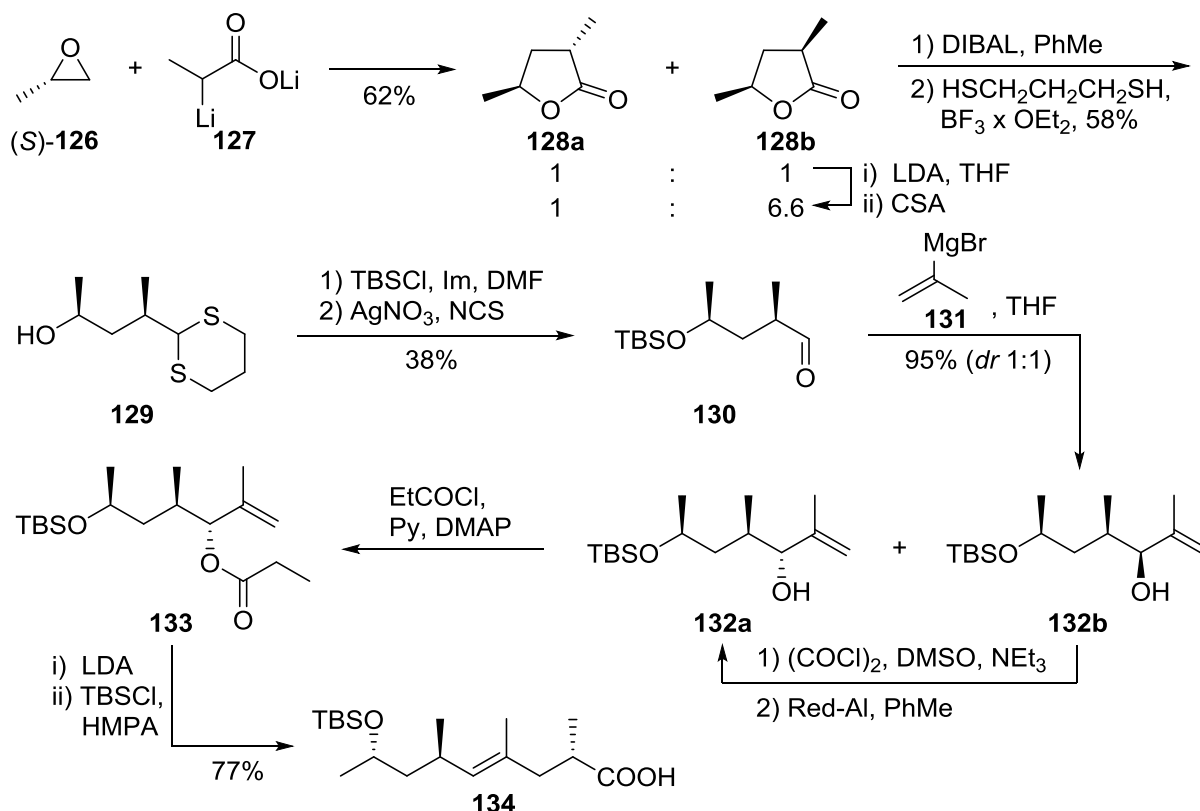
[108] J. Chiarello, M. M. Joullié, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 2211-2223.

[109] a) S. Kato, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6465-6466. b) J. P. Konopelski, K. S. Chu, G. R. Negrete, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1355-1357.

[110] a) U. Schmidt, W. Siegel, K. Munding, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1269-1270. b) S.-K. Kang, D.-H. Lee, *Synlett* **1991**, 175-176. c) P. A. Ashworth, N. J. Dixon, P. J. Kocienski, S. N. Wadman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3431-3438. d) A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, B. R. Nallaganchu, A. Bhandari, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7081-7084. e) S. Wattanasereekul, M. E. Maier, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 855-861. f) P. J. Unsworth, D. Leonori, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10004-10008; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9846-9850.


 Abbildung 15: Ansätze für kritische Transformationen am Tetraketid **125**.^[93,105,106,107,110]

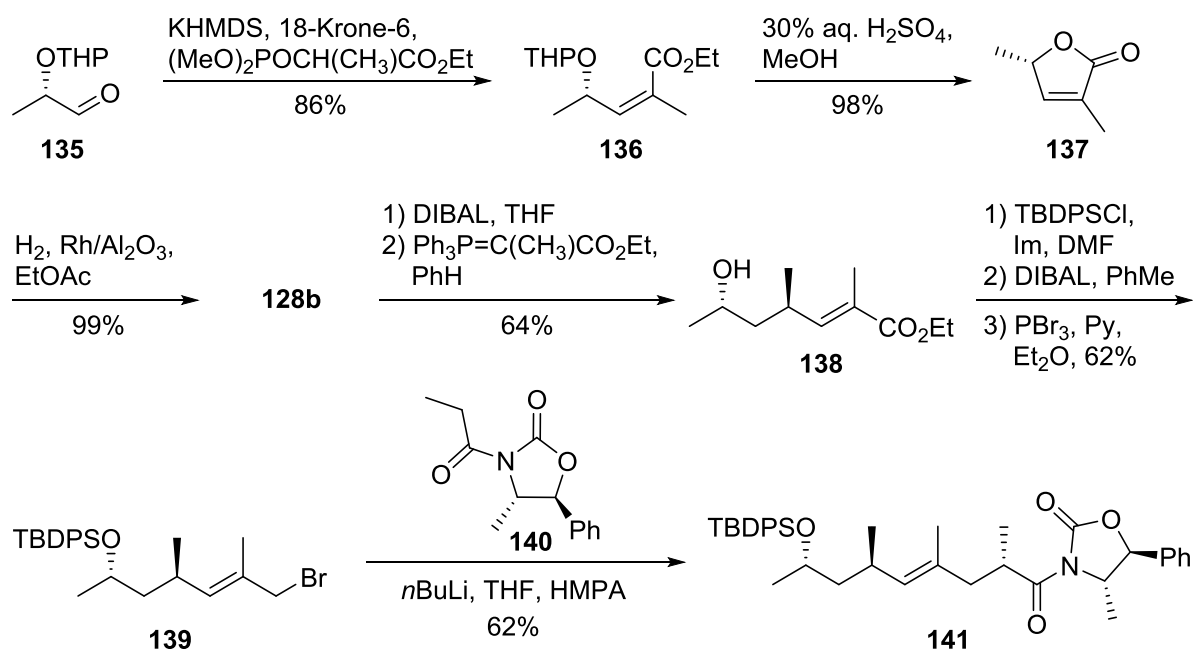
Eine häufig verwendete Route verläuft über die Ireland-Claisen-Umlagerung von Allylestern. Mit diesem Verfahren können sowohl die Doppelbindung installiert als auch das Stereozentrum am C2-Kohlenstoffatom über einen 1,4-Chiralitätstransfer gesetzt werden. Ein Beispiel ist die Synthese des Tetraketids **134** nach Momose et al. (Schema 40).^[107c]


 Schema 40: Synthese des Tetraketids **134** nach Momose et al.^[107c]

Ausgangspunkt war die Umsetzung von (S)-Propylenoxid (S-**126**) mit der Dilithioverbindung **127**, bei der die beiden Lactone **128a** und **128b** als 1:1-Diastereomengemisch gebildet wurden. Durch erneute Behandlung mit LDA und Reprotonierung mit Camphersulfonsäure (CSA) konnte das Verhältnis auf 6.6:1 verbessert werden. Die Lactone **128a** und **128b** wurden reduziert und die Lactole mit Propandithiol umgesetzt, wobei nach Diastereomerentrennung Verbindung **129** erhalten wurde. Die freie Hydroxygruppe wurde silyliert und das Dithian mittels *N*-Chlorsuccinimid/Silbernitrat abgespalten. Der Aldehyd **130** wurde dann mit einer Grignard-

Spezies versetzt, wobei die Alkohole **132a** und **132b** als 1:1-Diastereomergemisch gebildet wurden. Das unerwünschte Diastereomer **132b** ließ sich durch eine Oxidations-/Reduktionssequenz größtenteils in das zur weiteren Umsetzung nötige Diastereomer **132a** überführen. Nach Veresterung des Alkohols **132a** mit Propionylchlorid erfolgte durch Zugabe von LDA, HMPA und TBSCl die Ireland-Claisen-Umlagerung des Esters **133**, nach der in sehr guter Stereokontrolle das Tetraketid **134** in 77% Ausbeute erhalten wurde.

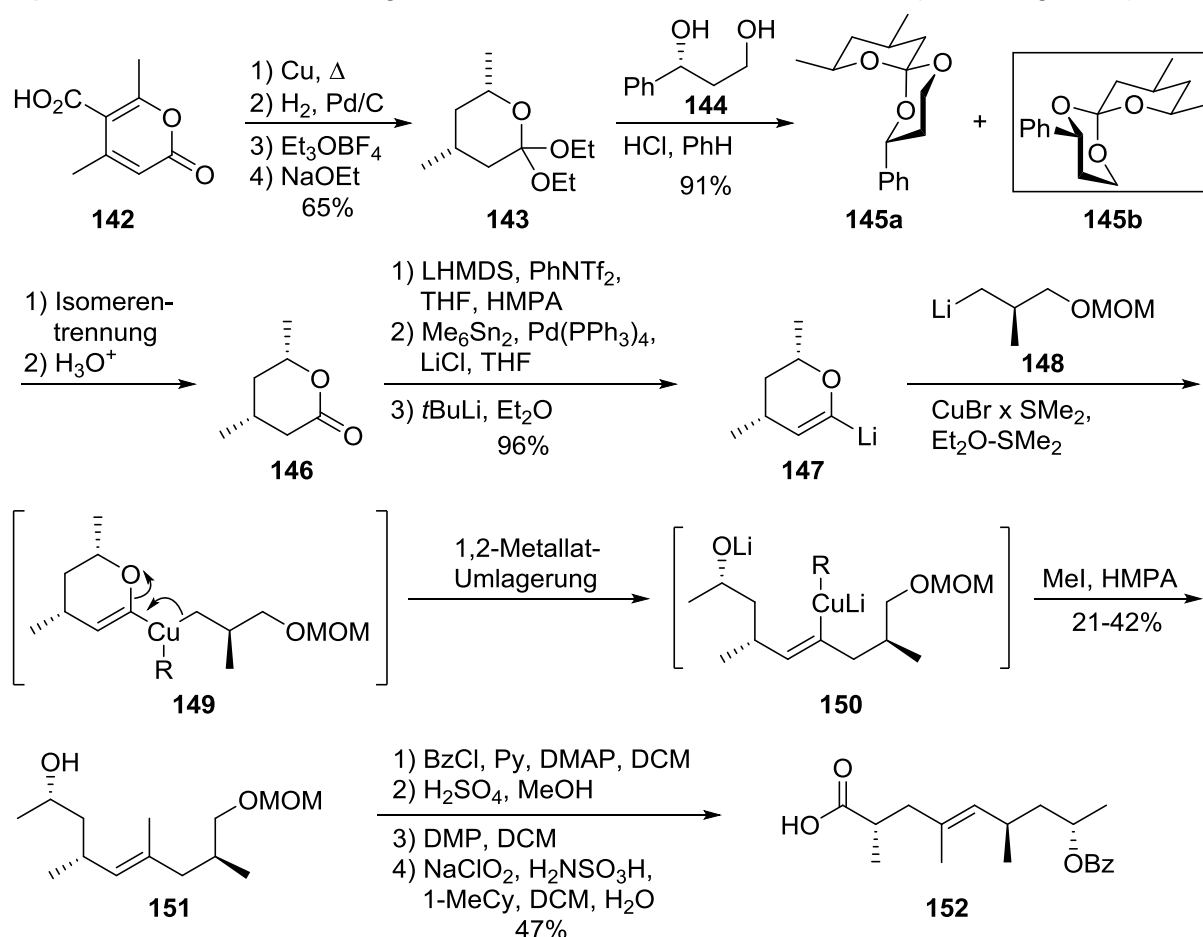
Eine Variante, bei der die Wittig-Reaktion zum Aufbau der Doppelbindung sowie die Evans-Alkylierung zum Einbau des Stereozentrums am C2-Kohlenstoffatom verwendet wurden, ist die Tetraketid-Synthese nach Kang und Lee (Schema 41).^[110b] Dabei wurde der aus (S)-Milchsäureethylester zugängliche Aldehyd **135** zunächst in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE-Reaktion) zum Ester **136** umgesetzt, welcher durch Behandlung mit Schwefelsäure zum Lacton **137** zyklisiert wurde. Dieses ließ sich substratkontrolliert reduzieren, wobei Verbindung **128b** entstand. Nach DIBAL-Reduktion zum Lactol erfolgte der Einbau der Doppelbindung mittels Wittig-Reaktion, sodass der α,β -ungesättigte Ester **138** gebildet wurde. Ester **138** wurde zunächst an der Alkoholfunktion silyliert und anschließend die Estergruppe durch Reduktion zum Alkohol und anschließende Umsetzung mit PBr_3 in ein Bromid überführt. Bromid **139** konnte dann in der Evans-Alkylierung des Oxazolidinons **140** eingesetzt werden, die schließlich zum Tetraketid-Analogon **141** in 62% Ausbeute führte.



Schema 41: Synthese des Tetraketid-Analogons **141** nach Kang und Lee.^[110b]

Der Zugang zum Tetraketid **152** über eine 1,2-Metallat-Umlagerung wurde von Kocienski et al. veröffentlicht (Schema 42).^[106f] Ausgangspunkt war die Carbonsäure **142**, die in einer vierstufigen Sequenz zum Ortholacton **143** umgesetzt wurde. Dieses wurde als racemisches Gemisch erhalten, sodass zunächst das chirale Auxiliar **144** zugegeben wurde und anschließend die beiden diastereomeren *spiro*-Produkte **145a** und **145b** säulenchromatographisch getrennt wurden. Nach Hydrolyse von **145b** wurde das enantiomerenreine Lacton **146** erhalten, welches sich über drei Stufen in die lithiierte Spezies **147** überführen ließ. Diese

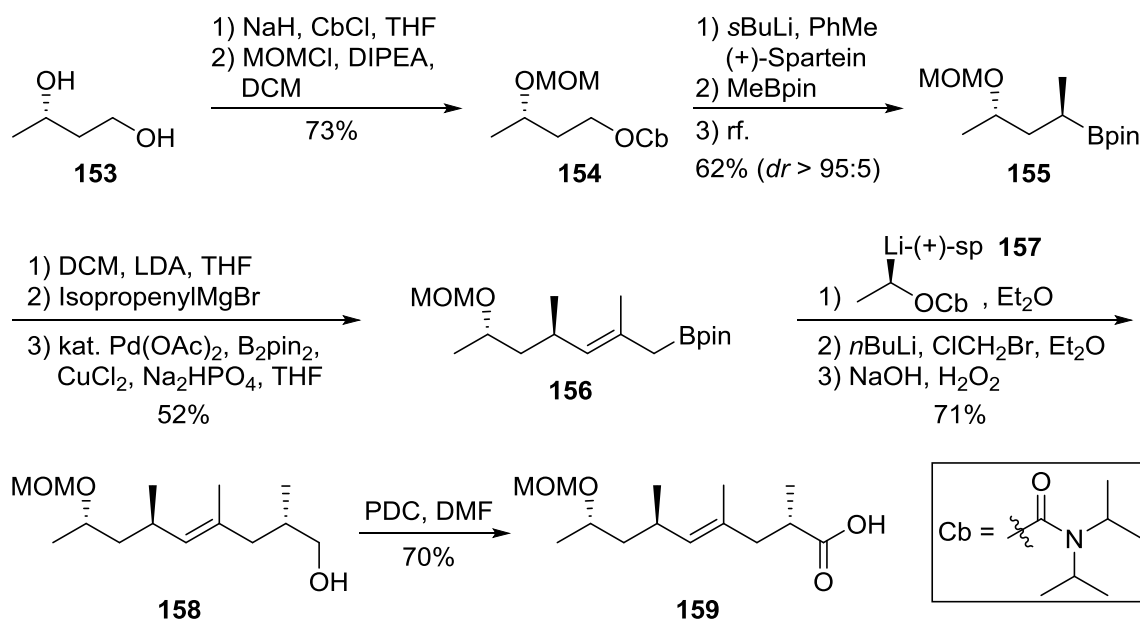
wurde mit dem aus Spezies **148** generierten Homocuprat umgesetzt, wodurch über Verbindung **149** die 1,2-Metallat-Umlagerung zum Heterocuprat **150** erfolgte. Nach dessen Abfangen mit Iodmethan wurde das monogeschützte Diol **151** erhalten, aus welchem nach Umschützung der Hydroxygruppen und Oxidation des freien Alkohols zur Carbonsäure das Tetraketid **152** zugänglich war. Das Stereozentrum am C2-Kohlenstoffatom des Tetraketids **152** stammte somit aus dem Substrat **148**. Die schwankende Ausbeute der 1,2-Metallat-Umlagerung (21-42%) stellte ein großes Problem dar. Daher wurde auch eine alternative, reproduzierbarere Route ausgehend von anderen Edukten entwickelt (nicht dargestellt).^[106f]



Schema 42: Zugang zum Tetraketid **152** über eine 1,2-Metallat-Umlagerung.^[106f]

Die neueste Synthese des Tetraketids von Seragamid A (**110**) wurde von Aggarwal et al. vorgestellt. Dabei stellte die von den Autoren entwickelte Drei-Kohlenstoff-Homologisierung den Schlüsselschritt dar. Auch die Stereozentren wurden mittels Homologisierungen an Boronsäureestern eingeführt (Schema 43).^[110f] Der kommerziell erhältliche Alkohol **153** wurde zunächst in ein Carbamat überführt (Cb, Struktur s. Schema) und an der sekundären Hydroxygruppe MOM-geschützt. Die so erhaltene Verbindung **154** wurde im nächsten Schritt zunächst lithiiert und dann stereoselektiv zur Boronsäure **155** methyliert. Als Auxiliar wurde hierbei (+)-Sparteine ((+)-sp) eingesetzt. Die Boronsäure **155** wurde in der von Aggarwal et al. entwickelten Drei-Kohlenstoff-Homologisierung umgesetzt. Dazu erfolgte zunächst eine Matteson-Homologisierung mit Dichlormethyl-lithium, wobei das Intermediat mit Isopropenyl-magnesiumbromid abgefangen wurde. Durch Zugabe von Bis(pinacolato)diboron (B_2pin_2)

erfolgte die Palladium-katalysierte 1,3-Umlagerung des intermediär gebildeten Allylboronsäureesters zur Verbindung **156**. Nach einer weiteren zweistufigen Homologisierung mit Baustein **157** wurde der Alkohol **158** erhalten, welcher durch Oxidation in das Tetraketid **159** überführt wurde. Alle Reaktionen liefen in sehr guter Stereokontrolle ab.^[110]



Schema 43: Synthese des Tetraketids **159** über Boronsäure-Homologisierungen.^[110f]

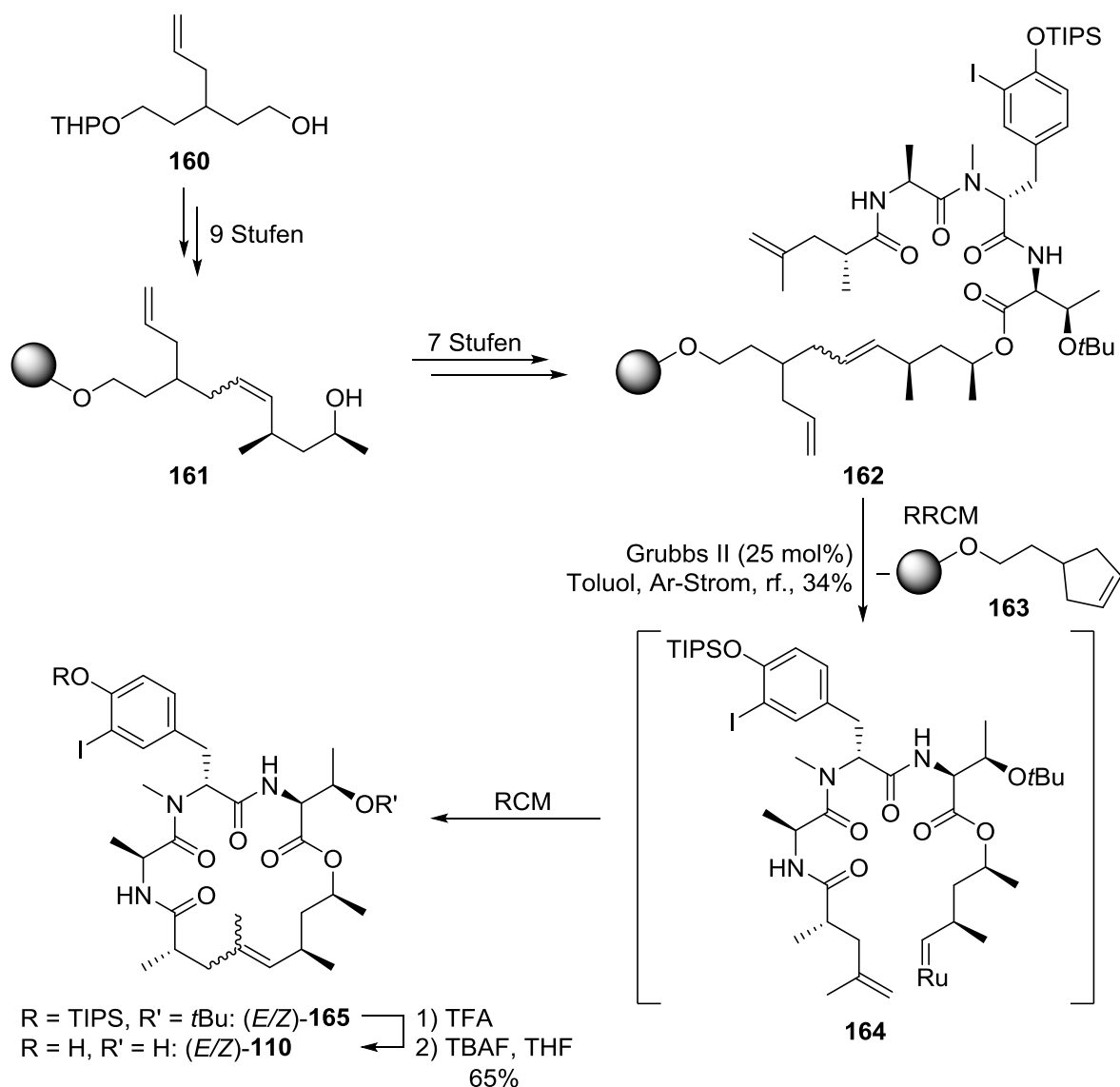
Eine Übersicht weiterer Tetraketid-Synthesen für den Zeitraum bis 2013 wurde von Liu et al. veröffentlicht.^[111]

2.4.4 Totalsynthese von Seragamid A

Die bislang einzige Totalsynthese von Seragamid A (**110**) wurde 2015 von Waldmann et al. publiziert.^[93] Da Jasplakinolid-artige Naturstoffe zyklische Depsipeptide sind, verwendeten die meisten Forschungsgruppen bei der Synthese von Jasplakinolid (**99**) entweder eine Makrolactonisierungs- oder Makrolactamisierungsmethode zum Ringschluss.^[106] Waldmann et al. stellten hingegen 2010 eine Totalsynthese von Jasplakinolid (**99**) vor, bei der der finale Ringschluss über Ringschlussmetathese (RCM) realisiert wurde.^[105] Dieses Verfahren wurde auch bei der Totalsynthese von Seragamid A (**110**) verwendet (Schema 44). Bei der Relay-Ringschlussmetathese (RRCM) wird das Konzept verfolgt, mit einem geeigneten Substrat zunächst eine „einfache“ RCM durchzuführen, bei der das katalytisch aktive Rutheniumzentrum an die gewünschte Position des eigentlich zu zyklisierenden, anspruchsvollen Vorläufers gebracht wird.^[112] Diese Strategie wurde auch in der in Schema 44 gezeigten Totalsynthese verwendet.

[111] Y.-Y. Xu, C. Liu, Z.-P. Liu, *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 67-89.

[112] T. R. Hoyer, C. S. Jeffrey, M. A. Tennakoon, J. Wang, H. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210-10211.


 Schema 44: Totalsynthese von Seragamid A (**110**) über eine RRCM/RCM-Sequenz.^[93]

Zunächst wurde die Ausgangsverbindung **160** in neun Stufen in das „Relay-Molekül“ **161** überführt, welches an einem an Polystyrol gebundenen 4-Methoxytritylchlorid-Harz fixiert war. In sieben weiteren Stufen wurden sowohl der Tripeptid-Teil von Seragamid A (**110**) als auch die zweite Hälfte des Tetraketids mittels Festphasen-Peptidsynthese nach dem Fmoc-Protokoll angebaut, sodass der RRCM-Vorläufer **162** entstand. Die RRCM wurde durch Zugabe von 25 mol% Grubbs-II-Katalysator in eine Lösung des Substrats **162** in Toluol bei 110 °C initiiert. Im ersten Schritt wurde das Linker-gebundene Cyclopenten **163** abgespalten, wobei das Rutheniumzentrum an die gewünschte Position übertragen wurde. Der so gebildete RCM-Vorläufer **164** cyclisierte anschließend zum Seragamid A-Vorläufer **165**. Die Ausbeute der RCM-Sequenz betrug 34% und das *E/Z*-Verhältnis des Produkts **165** lag bei 1:1.2. Die beiden Stereoisomere (*E*)-**165** und (*Z*)-**165** konnten säulenchromatographisch getrennt werden. Nach Abspaltung beider Seitenkettenschutzgruppen von (*E*)-**165** wurde der Naturstoff **110** in 65% Ausbeute erhalten. Wenngleich die Ausbeuten und Selektivitäten nicht besonders gut waren, erlaubte der modulare Aufbau der Synthese den Zugang zu einer Reihe weiterer Seragamid A-Derivate.^[93]

2.5 Peptidkupplung

Die Peptidkupplung von Aminosäurebausteinen sowie in Flüssig- als auch in Festphasenprotokollen ist eine der wichtigsten Transformationen in der Organischen Chemie. Um selektive Kupplungen zwischen zwei verschiedenen Aminosäuren zu erhalten, muss bei einer Aminosäure die Carbonsäurefunktion und bei ihrem Kupplungspartner die Aminogruppe mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden. In der Festphasensynthese kommt in der Regel die Fmoc-Schutzgruppe für die Aminogruppe zum Einsatz, während in der Flüssigphasensynthese die Aminogruppe oft mit einer Boc-Schutzgruppe versehen wird. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Peptidkupplungsreagenzien entwickelt. Die meisten Kupplungsreagenzien überführen die Carbonsäurekomponente in eine aktivierte Spezies wie z. B. einen „Aktivester“, welcher dann mit der Aminokomponente umgesetzt werden kann. Bei vielen Reagenzien kann es zur Teilracemisierung des Stereozentrums an der C-terminalen Aminosäure kommen. Als Gegenmaßnahme wurden die Racemisierung unterdrückende Additive entwickelt, wobei 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt, **169**) und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt, **170**) zu den bekanntesten zählen.^[113] Zum besseren Verständnis des folgenden Diskussionsteils sind in Abbildung 16 die dort zum Einsatz kommenden Peptidkupplungs-Reagenzien bzw. Additive dargestellt.^[114]

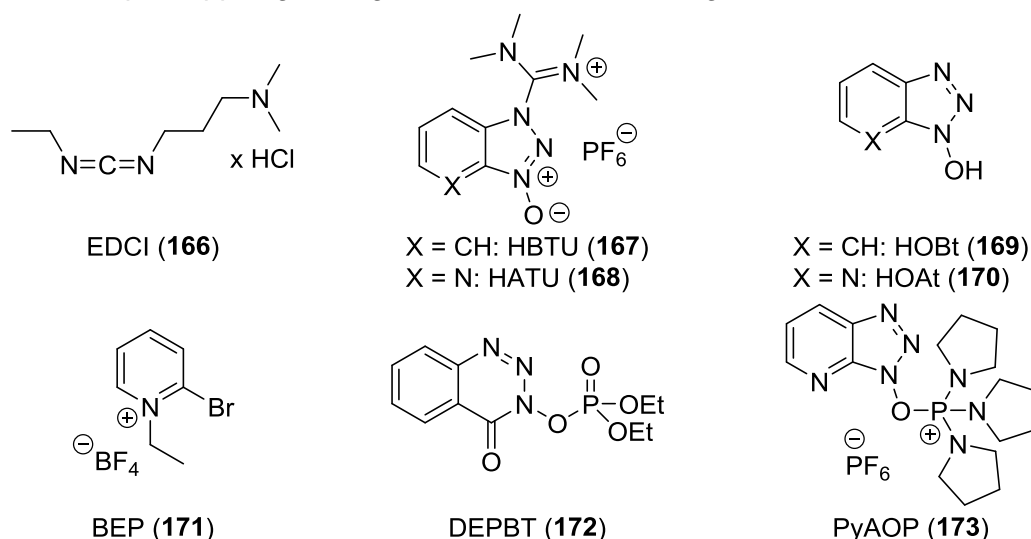


Abbildung 16: Übersicht über die in dieser Arbeit eingesetzten Kupplungsreagenzien.

[113] Übersichtsartikel zur Peptidkupplung: a) C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852. b) M. M. Joullié, K. M. Larsen, *ARKIVOC* **2010**, 189-250. c) A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557-6602.

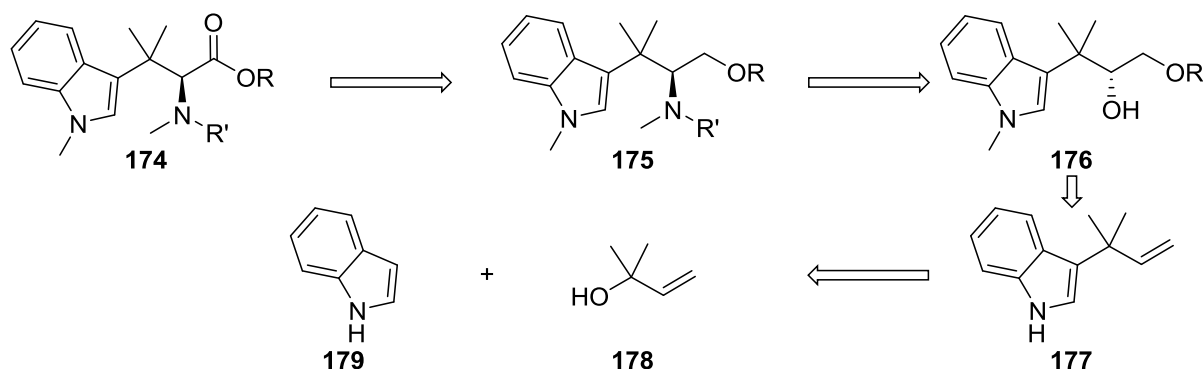
[114] BEP: a) P. Li, J.-C. Xu, *Chem. Lett.* **2000**, 204-205. b) P. Li, J.-C. Xu, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8119-8131.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese des Tetramethyltryptophan-Teils von Hemiasterlin

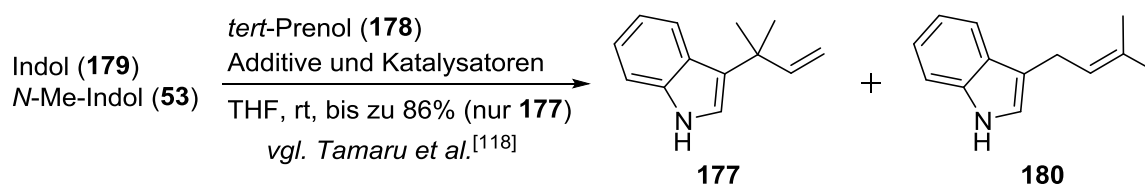
Das erste Ziel dieser Arbeit war die Synthese des anspruchsvollen Tetramethyltryptophans **174**. Aufbauend auf der Erkenntnis, dass eine direkte Kupplung von *N*-Methylindol (**53**) bzw. seiner diazirinylierten Variante **6** mit β -Hydroxyvalin (**7**) unter Mikrowellenbedingungen nicht erfolgreich war,^[115] wurden neue Synthesewege erdacht, bei denen das sich am C3-Kohlenstoffatom des Indols befindliche quartäre Kohlenstoffatom vor der Funktionalisierung des Gerüsts angebracht werden sollte.

3.1.1 Zugang via Sharpless-Dihydroxylierung/Mitsunobu-Reaktion



Schema 45: Avisierter Zugang zum Tetramethyltryptophan **174** über 3-*tert*-Prenylindol (**177**).

Das Anbringen eines quartären Kohlenstoffzentrums an der nukleophilen C3-Position von Indol (**179**) stellt eine beträchtliche synthetische Herausforderung dar. Der in Schema 45 dargestellten retrosynthetischen Analyse von Tetramethyltryptophan **174** lag die Idee zugrunde, zunächst das komplette Kohlenstoffgerüst der Zielverbindung **174** aufzubauen und dann durch geeignete Funktionalisierungen die Heteroatome einzuführen. Tetramethyltryptophan **174** wurde somit als dekoriertes 3-*tert*-Prenylindol (**177**) aufgefasst, welches über eine geeignete Synthesemethode ausgehend von Indol (**179**) und 2-Methyl-3-buten-2-ol (*tert*-Prenol, **178**) dargestellt werden sollte. Das Stereozentrum der Aminosäure **174** sollte über eine Sharpless-Asymmetrische Dihydroxylierung (Sharpless-AD) eingeführt werden, wobei die monosubstituierte Doppelbindung von Indol **177** eine Herausforderung darstellen würde.^[116] Die sekundäre Hydroxygruppe des Diols **176** sollte anschließend in einer S_N2-artigen Reaktion durch eine geeignete stickstoffhaltige Gruppe ersetzt werden, sodass der Aminoalkohol **175** erhalten würde, welcher durch Oxidation in Tetramethyltryptophan **174** überführt werden sollte.



Schema 46: *Tert*-Prenylierung der Indole **53** und **179** unter verschiedenen Bedingungen.

[115] Masterarbeit, Jan Hendrik Lang, TU Braunschweig, Braunschweig, **2013**.

[116] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.

Den ersten Schritt der Synthese stellte die regioselektive 3-*tert*-Prenylierung von Indol (**179**) dar (Schema 46). Zunächst kam eine Methode nach Jana et al. zum Einsatz, bei der Indole in Anwesenheit von substöchiometrischen Mengen FeCl₃ mit Allyl- oder Benzylalkoholen regioselektiv in C3-Position alkyliert werden konnten, wobei in einem Fall auch ein tertiärer Alkohol umgesetzt wurde.^[117] Die Kupplung von *tert*-Prenol (**178**) mit *N*-Methylindol (**53**) führte jedoch zum Zerfall des Indols. Wurde stattdessen Indol (**179**) eingesetzt, konnte das Produkt **177** zwar erhalten werden, trat jedoch in Kombination mit seinem Regioisomer, dem *n*-prenylierten Indol **180** auf, wobei das Verhältnis 1:3 zuungunsten der *tert*-prenylierten Verbindung **177** war und die Gesamtausbeute des Gemischs lediglich 26% betrug (Tabelle 3). Vielversprechender erschien eine Prozedur nach Tamaru et al., bei der Indol (**179**) mit Prenol oder *tert*-Prenol (**178**) regioselektiv in 3-Position *tert*-prenyliert werden konnte. Dabei wurden BEt₃ als Additiv und Pd(PPh₃)₄ als Katalysator verwendet.^[118] Tatsächlich sollte sich diese Methode als zielführend erweisen und nach sorgfältiger Optimierung 3-*tert*-Prenylindol (**177**) regioselektiv bei milden Reaktionsbedingungen und hohen Ausbeuten liefern.

Tabelle 3: Verschiedene Ansätze zur *tert*-Prenylierung der Indole **53** und **179**.

LM	Edukt	Additiv	178 [Äq.]	Kat. [Äq.]	Zeit	Ausbeute	177 : 180
MeNO ₂	53	-	1.0	FeCl ₃ (0.1)	18 h	<i>Zerfall</i>	n. best.
MeNO ₂	179	-	1.0	FeCl ₃ (0.1)	4 h	26%	1:3
THF	179	BEt ₃	s. u.	Pd(PPh ₃) ₄	s.u.	bis zu 86%	bis zu >20:1

Die Optimierungsschritte zum Erreichen der in Schema 46 angegebenen Ausbeute sind in Tabelle 4 dargestellt. Da die entwickelte Route auch für die Darstellung von diazirinylierten Derivaten des Tetramethyltryptophans **174** zum Einsatz kommen sollte (vgl. Kap. 3.3), bei denen das Diazirin vor der *tert*-Prenylierung eingeführt werden könnte, wurde zunächst die Temperatur bei der Umsetzung von 50 °C^[118] auf Raumtemp. gesenkt. Dabei konnten selbst nach 48 h nur Spuren des Produkts **177** per GC-MS detektiert werden, während eine Erhöhung der Reaktionszeit auf 6 d immerhin 38% Ausbeute lieferte (Eintrag 2). Das Regioisomerenverhältnis **177:180** wurde von 9.6:1^[118] leicht auf 15:1 verbessert. Bei einer Erhöhung der Äquivalentstoffmengen von Alkohol, BEt₃ und Pd(PPh₃)₄ wurde nach 40 h eine Ausbeute von 72% erhalten, wobei nur noch *tert*-Prenylindol **177** ohne sein Regioisomer **180** erhalten wurde (Verhältnis >20:1). Da für größere Ansätze der Einsatz großer Reagenz- und Katalysatormengen nicht wirtschaftlich erschien, wurden zunächst die Mengen an Triethylboran und Pd(PPh₃)₄ reduziert, wobei die Ausbeute nur minimal auf 70% sank. Damit war der höhere Überschuss an *tert*-Prenol (**178**) der entscheidende Faktor für das erfolgreiche Ablaufen der Reaktion. Bei größeren Ansätzen (bis zu 60 mmol) konnte der Überschuss an *tert*-Prenol (**178**) auf 10.0 Äq. gesenkt werden, wobei bei einer Reaktionszeit von ca. 48 h bei Raumtemp. reproduzierbar 83-86% Ausbeute erreicht wurden. Durch die Reduktion der Katalysatormenge von 5 mol% auf 1 mol% waren für den 60 mmol-Ansatz nur 0.690 g Katalysator statt 3.452 g erforderlich. *tert*-Prenol (**178**) war in großen Mengen günstig verfügbar.^[119]

[117] U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7160-7163.

[118] M. Kimura, M. Futamata, R. Mukai, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4592-4593.

[119] J. H. Lang, P. G. Jones, T. Lindel, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12714-12717.

Diskutiert werden sollen abschließend einige weitere, für das Erzielen hoher Produkt- ausbeuten essentielle Parameter. Zum einen war eine sehr hohe Qualität des eingesetzten Indols (**179**) wichtig. Wurde kommerziell erworbenes Indol (99%, ABCR, schwach bräunlicher Feststoff) direkt eingesetzt, konnte im GC-MS nur ein sehr geringer Umsatz zum Produkt **177** beobachtet werden. Wurde Indol (**179**) dagegen frisch resublimiert (farbloser Feststoff), konnten die oben beschriebenen Ausbeuten erzielt werden. Außerdem musste das als Lösungsmittel verwendete THF sorgfältig entgast werden und die Reaktion unter striktem Sauerstoffausschluss (Fetten aller Schliffverbindungen) durchgeführt werden, da ansonsten nach einigen Stunden eine Verfärbung der Reaktionslösung von leuchtend gelb zu braun auftrat und kein weiterer Umsatz mehr beobachtet werden konnte. Vermutlich reagierte das Triethylboran mit Sauerstoff-Spuren ab. Dieser Prozess läuft radikalisch ab und wird z. B. für Zyklisierungen von ω -Iodketonen oder -aldehyden genutzt.^[120]

Tabelle 4: Optimierung der *tert*-Prenylierung nach Tamaru et al.^[118]

179 [mmol]	178 [Äq.]	BEt₃ [Äq.]	Pd-Kat. [Äq.]	Zeit	Ausbeute	177 : 180
1.00	3.0	2.4	5 mol%	48 h	Spuren	n. best.
1.00	3.0	2.4	5 mol%	6 d	38%	15:1
3.00	25.0	5.0	5 mol%	40 h	72%	>20:1
0.85	25.0	3.0	1 mol%	96 h	70%	>20:1
17.07	18.0	2.4	1 mol%	46 h	86%	>20:1
34.14	10.0	2.4	1 mol%	48 h	85%	>20:1
59.75	10.0	2.4	1 mol%	48 h	83%	>20:1

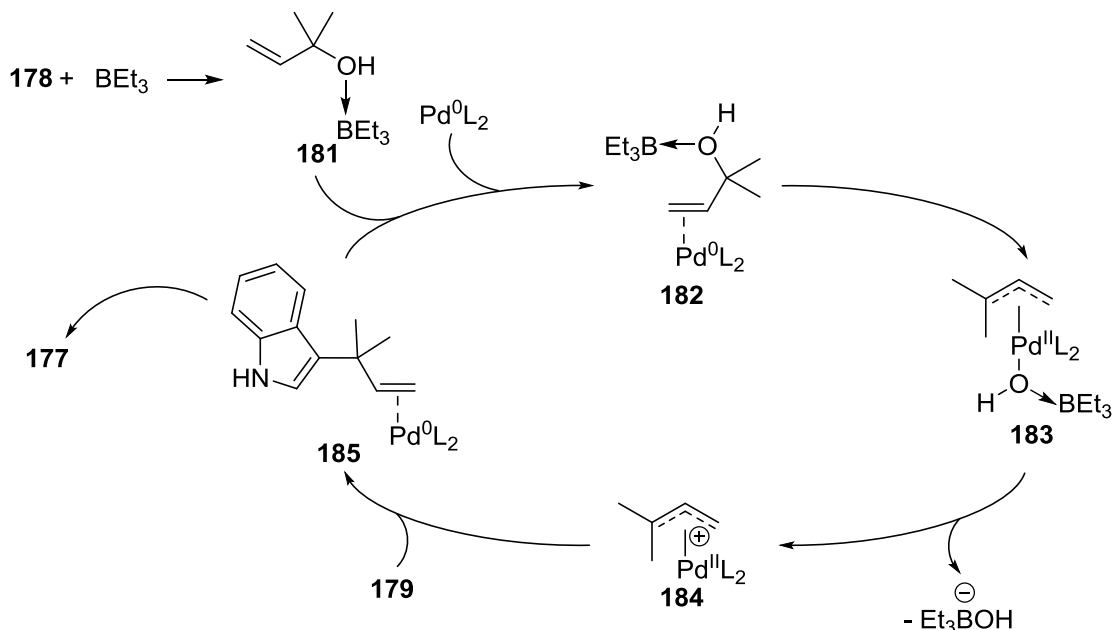
Der Mechanismus der *tert*-Prenylierung ist nicht zweifelsfrei geklärt. Schema 47 zeigt einen möglichen Katalysezyklus für die Umsetzung auf Basis einiger von Tamaru et al. veröffentlichten Erkenntnisse und der Annahme, dass die Umsetzung ähnlich zur Tsuji-Trost-Allylierung ablaufen könnte.^[121,122] Tamaru nahm an, dass die Rolle des Triethylborans in der Reaktion darin läge, die C-O-Bindung des Allylalkohols **178** zu aktivieren. Die so entstehende Spezies **181** wäre leichter einer oxidativen Addition am Palladium-Katalysator zur Bildung des Komplexes **183** über das Koordinationsaddukt **182** zugänglich. Die Hydroxygruppe könnte leicht abgespalten werden, sodass die Tsuji-Trost-ähnliche π -Allylspezies **184** gebildet würde. Dies erscheint auch deswegen wahrscheinlich, da sowohl der Einsatz von *tert*-Prenol (**178**) als auch von *n*-Prenol zum *tert*-Prenylindol **177** führte.^[118] Nach der anschließend folgenden Kupplung mit Indol (**179**) und der reduktiven Eliminierung zum Koordinationsprodukt **185** würden dieses und der regenerierte Palladium-Katalysator im nächsten Schritt freigesetzt. Das dabei abgespaltene Proton würde mit Et₃BOH⁻ zu Wasser und Triethylboran abreagieren, sodass dieses theoretisch auch in katalytischer Menge zugegeben werden könnte. Tatsächlich wurden für die Kupplung von Indol (**179**) mit sterisch weniger gehinderten Allylalkoholen nur 30 mol% BEt₃ benötigt.^[118] Warum die Reaktion nur an der nukleophilen C3-Position des Indols

[120] G. O'Mahony, *Synlett* **2004**, 3, 572-573.

[121] Y. Tamaru, M. Kimura, *Pure. Appl. Chem.* **2008**, 80, 979-991.

[122] a) B. M. Trost, *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 2357-2370. b) J. Tsuji, *Pure. Appl. Chem.* **1982**, 54, 197-206.

und nicht auch am Stickstoffatom ablief, konnten auch Tamaru et al. nicht klären. Möglicherweise führt eine reversible N-B-Koordinierung dazu, dass diese Position für den nukleophilen Angriff weniger begünstigt ist.



Schema 47: Möglicher Katalysezyklus für die *tert*-Prenylierung von Indol (179) nach Tamaru.^[121,122]

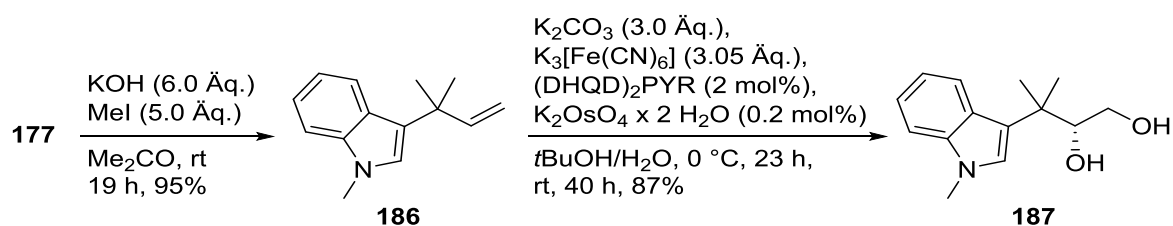
3-*tert*-Prenylindol (177) wurde dann mittels KOH/Mel in Aceton in 95% Ausbeute *N*-methyliert und anschließend die Sharpless-Dihydroxylierung am Indol 186 durchgeführt (Schema 48). Einige Jahre nach Entdeckung der Reaktion^[123] konnten Sharpless et al. mit dimeren Dihydrochinin-(DHQ)- und Dihydrochinidin-(DHQD)-Liganden mit Phthalazin-(PHAL)-Rückgrat hohe *ee*-Werte für viele Substitutionsmuster erzielen.^[124] Das für die hier dargestellte Synthese eingesetzte Olefin 186 ist allerdings ein für die Sharpless-AD komplizierter Fall, da es sich um ein tendenziell mit schlechterem *ee* umsetzbares, monosubstituiertes Alken handelt, welches außerdem einen sterisch ungünstigen Substituenten aufweist. Daher wurde statt der im AD-Mix enthaltenen PHAL-Liganden der (DHQD)₂PYR-Ligand mit einem Pyrimidin-Rückgrat verwendet, welcher für monosubstituierte Olefine in der Regel höhere *ee*-Werte aufweist (so z. B. 92% für einen *t*Bu-Substituenten am Alken).^[125] Der Ligand wurde analog der Prozedur von Crispino und Sharpless in drei Stufen dargestellt.^[125,126]

[123] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102,4263-4265.

[124] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.

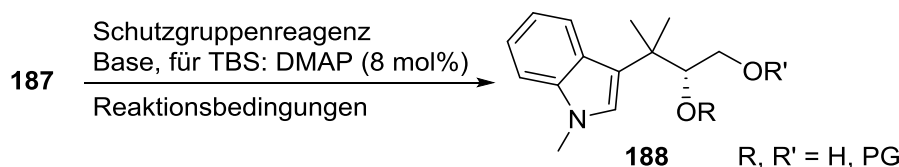
[125] G. A. Crispino, K.-S. Jeong, H. C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3785-3786.

[126] Das erforderliche Dihydrochinidin wurde freundlicherweise von Prof. Dr. I. Neda (InnoChemTech GmbH, Braunschweig) zur Verfügung gestellt.



Schema 48: *N*-Methylierung und Sharpless-AD des *tert*-prenylierten Indols **177**.

Die Dihydroxylierung verlief mit dem PYR-Liganden in hoher Ausbeute von 87% und lieferte (*R*)-Diol **187**.^[119] Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC an chiraler Phase (CHIRALPAK® IA, *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, 0.8 mL/min, $\lambda = 291$ nm) bestimmt und betrug 74%. In der Literatur wurden sehr unterschiedliche ee-Werte von 60%^[127] bis 97%^[128] für die Sharpless-AD monosubstituierter Alkene mit PYR-Liganden berichtet. Tendenziell waren größere Substituenten am Alken vorteilhaft.^[128] Wenngleich ein höherer ee-Wert ähnlich dem für das *tert*-butyl-monosubstituierte Alken berichteten^[125] wünschenswert wäre, verlief die Reaktion in Anbetracht des schwierigen *tert*-Prenylarylsystems zufriedenstellend und ökonomisch mit nur 2 mol% Ligand und 0.2 mol% Kalium(VI)osmat. Seit 20 Jahren wurden keine neuen, generell anwendbaren Liganden für die Sharpless-AD entwickelt, die das Problem der teils mediokren Enantioselektivität bei der Dihydroxylierung sterisch gehinderter, mono- oder 1,1-disubstituierter Alkene angehen würden. Zur Steigerung des ee's könnte der PHAL-Ligand getestet werden, der für manche monosubstituierten Olefine etwas bessere Enantioselektivitäten als der PYR-Ligand zeigte^[116] oder das Olefin **186** nach Morken et al. zunächst enantioselektiv diboriert und anschließend zum Diol **187** hydrolysiert werden.^[129]



Schema 49: Screening verschiedener Schutzgruppen zur Monoschutzung des Diols **187**.

Ausgehend vom Diol **187** sollten verschiedene Substitutionsreaktionen getestet werden, um die sekundäre Hydroxygruppe durch eine stickstoffhaltige Gruppe zu ersetzen. Da die nukleophile Substitution prinzipiell an beiden Hydroxygruppen ablaufen könnte, wurde zunächst die primäre Hydroxygruppe geschützt (Schema 49, Tabelle 5). Als am besten geeignet stellten sich die Pivaloyl (Piv)- und TBS-Schutzgruppe heraus, die jeweils in hohen Ausbeuten selektiv am primären Alkohol eingeführt werden konnten. Der Einsatz von Benzylbromid führte zur Benzylierung beider Hydroxygruppen, während bei der TBDPS-Schützung nur geringe Ausbeuten erzielt werden konnten. Für die folgenden Versuche kam zumeist der Silylether **188d** zum Einsatz, da sich die TBS-Schutzgruppe orthogonal zu fast allen später eingesetzten Reagenzien verhielt.

[127] K. Kuwata, M. Suzuki, Y. Inami, K. Hanaya, T. Sugai, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2856-2858.

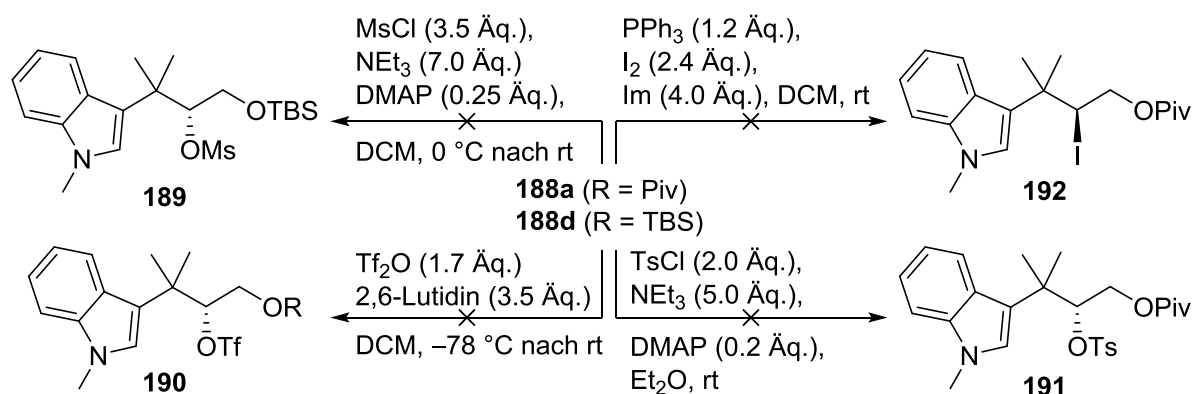
[128] K. P. M. Vanhessche, K. B. Sharpless, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 517-522.

[129] J. R. Coombs, F. Haefner, L. T. Kliman, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11222-11231.

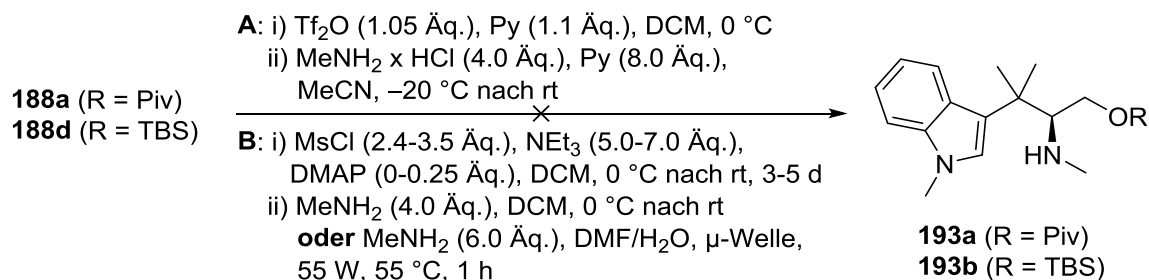
Tabelle 5: Versuche zur Monoschutzung des Diols **187**.

LM	Reagenz [Äq.]	Base [Äq.]	Reaktionsbed.	Nr.	R	R'	Ausbeute
DCM	PivCl (1.1)	NEt ₃ (10)	rt, 72 h	188a	H	Piv	86%
DMF	BnBr (1.1)	NaH (2.2)	rt, 22 h	188b	Bn	Bn	26%
THF	TBDPSCI (1.2)	Im (2.4)	rt, 72 h	188c	H	TBDPS	40%
DCM	TBSCl (2.2)	NEt ₃ (2.2)	rt, 21 h	188d	H	TBS	87%

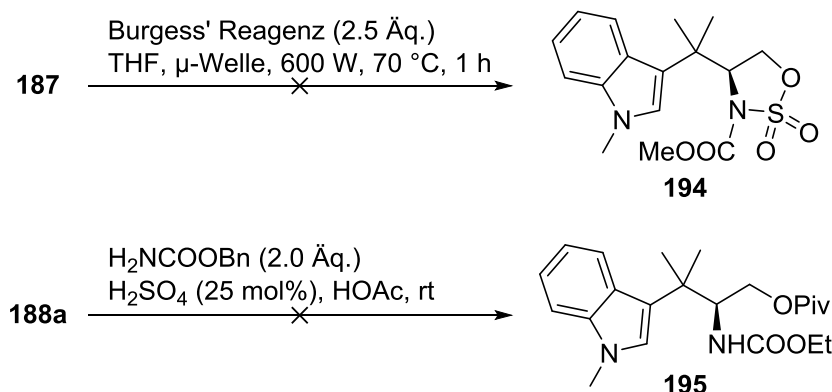
Im ersten Ansatz sollte die freie Hydroxygruppe der monogeschützten Dirole **188a** und **188d** zunächst klassisch in eine gute Abgangsgruppe, d. h. ein Sulfonat (OMs, OTs, OTf) überführt werden und anschließend der nukleophile S_N2-Angriff einer Stickstoffspezies wie z. B. Methylamin erfolgen. Allerdings konnte keines der drei Sulfonate **189**, **190** oder **191** isoliert werden (Schema 50). Im Fall des Triflats färbte sich die Reaktionsmischung unmittelbar nach Zugabe von Tf₂O und Pyridin heidelbeerfarben, und es konnten keine Substanzzonen mehr auf der DC detektiert werden. Bei der Tosylierung konnte das Edukt **188a** reisoliert werden, während für die Mesylierung nur nach langer Reaktionszeit ein unselektiver Umsatz beobachtet werden konnte (vgl. dazu auch Schema 55). Alternativ wurde eine Überführung in das Iodid **192** versucht, wobei allerdings statt des Iodids **192** nur ein Oxidationsprodukt (vermutlich das zum Indolinon oxidierte Diol **188a**) mittels DC-MS detektiert werden konnte.

Schema 50: Versuche zur Überführung der freien Hydroxygruppe der monogeschützten Dirole **188a** und **188d** in eine bessere Abgangsgruppe.

Als Grund des Misserfolgs wurde vermutet, dass die Verbindungen **189** und **190** hochreaktive Spezies seien und somit sofort bei der Aufarbeitung abreagieren würden. Deswegen wurde im zweiten Anlauf versucht, die Sulfonate **189** und **190** direkt nach Verschwinden des Edukts **188a** bzw. **188d** auf der DC-Karte mit Methylamin umzusetzen (Schema 51). Auch dieser Weg führte nicht zum Ziel. Daher wurde der Sulfonat-Ansatz verworfen.

Schema 51: Versuche zur Überführung der Dirole **188a/188d** in die *N*-Methylamine **193a/193b**.

Neben Methoden über ein aktiviertes Zwischenprodukt wie das Mesylat **189** existieren auch einige Ansätze, bei denen der Alkohol ohne vorherige Umwandlung direkt mit einer Stickstoffquelle umgesetzt werden kann. Zwei dieser Methoden, die Reaktion des Diols **187** mit Burgess' Reagenz^[130] und die H₂SO₄-katalysierte Umsetzung von Diol **188a** mit Benzylcarbamate,^[131] wurden getestet, lieferten jedoch kein Produkt (Schema 52). Die direkte Substitution der Hydroxy- durch eine Aminogruppe war daher kein geeigneter Ansatz.



Schema 52: Versuchte nukleophile Substitution einer Hydroxygruppe der Diole **187** und **188a**.

Eine Alternative zur Sharpless-Dihydroxylierung stellt die asymmetrische Aminohydroxylierung dar, deren bekannteste Variante ebenfalls von Sharpless entwickelt wurde (Sharpless-AA).^[132] Die Reaktion verläuft analog zur Sharpless-AD mit den katalytisch eingesetzten DHQ(D)-Liganden und Kalium(VI)osmat als Osmium-Quelle. Als Stickstoffquelle eignen sich Sulfonamide, Carbamate oder Amide, die mit *tert*-Butylhypochlorit in situ in die Chlor- oder Bromamin-Salze überführt werden.^[133] Während diese Transformation zunächst wie eine „dream reaction“ anmutet, so handelt es sich in der Realität um eine komplexe Reaktion, da verschiedene Schwierigkeiten auftreten können. Ähnlich wie bei der AD ist die Enantioselectivität bei terminalen Olefinen oft nicht sehr gut und die Abspaltung der Stickstoffschutzgruppen im Fall der Sulfonamide problematisch. Häufig tritt die Bildung des Diols als Nebenreaktion auf, die durch verschiedene Modifikationen zumindest teilweise unterdrückt werden kann.^[133] Das größte Problem stellt jedoch die Regioselektivität der Umsetzung dar. Diese ist in der Regel hauptsächlich substratkontrolliert und insbesondere bei Olefinen mit einem α -Aryl- oder -Ester-Substituenten gut, während viele andere Systeme kaum regioselektiv in der Sharpless-AA reagieren. Alkylsysteme wie das des hier avisierten Edukts **186** sind keine besonders guten Substrate und weisen im Fall von unverzweigten Alkylresten eher die ungewünschte Regiochemie, d. h. Einbau des Stickstoffatoms an der terminalen Position, auf.^[133,134]

[130] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, D. A. Longbottom, A. Z. Nalbandian, X. Huang, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5581-5606.

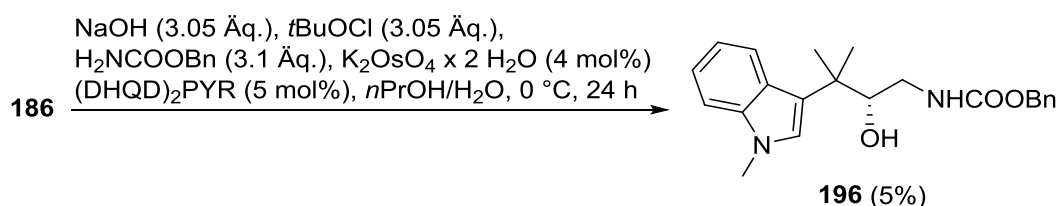
[131] C. Henneuse, T. Boxus, L. Tesolin, G. Pantano, J. Marchand-Brynaert, *Synthesis* **1996**, 495-501.

[132] G. Li, H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 449-452; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 451-454.

[133] J. A. Bodkin, M. D. McLeod, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2733-2746.

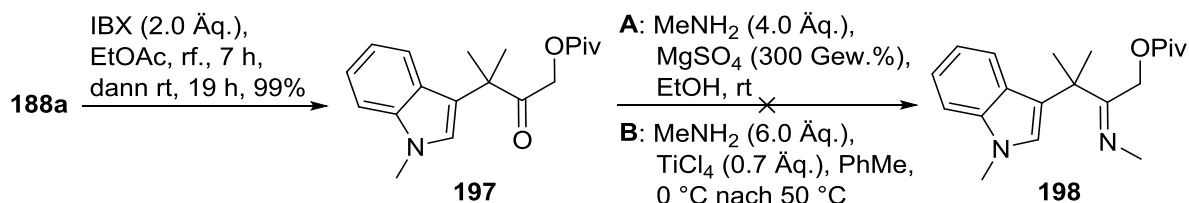
[134] a) H. Han, C.-W. Cho, K. D. Janda, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1565-1569. b) A. J. Borah, P. Phukan, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 713-715.

Dennoch wurde die Transformation in dieser Arbeit versucht, da die Synthese des Tetramethyltryptophans **174** so in nur wenigen Schritten möglich gewesen wäre. Als Stickstoffquelle wurde Benzylcarbammat eingesetzt. Allerdings verlief die Reaktion aufgrund der oben erwähnten Probleme nicht zufriedenstellend (Schema 53). Das nur in einer sehr geringen Ausbeute (5%) erhaltene aminohydroxylierte Produkt **196** wies wie befürchtet die falsche Regiochemie auf. Die Hauptprodukte waren entweder nicht umgesetztes Benzylcarbammat oder bei einem Ansatz Diol **187**. Auch neuere Literaturmethoden wie die kupferkatalysierte Umsetzung von Olefinen mit Oxaziridinen^[135] oder die eisen(II)katalysierte Umsetzung mit Hydroxylaminen^[136] liefern keine zufriedenstellenden Stereo- und Regioselektivitäten für aliphatische Systeme. Ein weiteres Verfolgen der Aminohydroxylierung von Alken **186** erschien daher nicht sinnvoll.



Schema 53: Sharpless-Aminohydroxylierung am *tert*-Prenylindol **186**.

Statt der nukleophilen Substitution der sekundären Hydroxygruppe von Diol **188a** wurde zudem versucht, diese zunächst zum Keton **197** zu oxidieren. Das Keton **197** könnte mit Methylamin säurekatalysiert zum Imin **198** kondensieren, welches einer stereoselektiven Reduktion zum gewünschten (*S*)-Amin **193a** zugänglich wäre.^[137] Die Synthese des Ketons **197** verlief über eine IBX-Oxidation des Piv-geschützten Diols **188a** in fast quantitativer Ausbeute (Schema 54). Die Iminbildung konnte jedoch weder über ein milde MgSO_4 -vermittelte^[138] noch über eine TiCl_4 -katalysierte Umsetzung^[139] erreicht werden und lediglich das Edukt **197** wurde reisoliert.



Schema 54: Versuchte Umwandlung des Ketons **197** in das Imin **198**.

Schließlich wurde die Mitsunobu-Reaktion ins Auge gefasst, welche oft auch bei relativ unreaktiven Substraten gute Ergebnisse für die gewünschte $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zur Einführung des Stickstoffatoms zeigt. Dabei können aufgrund des hohen pK_{a} -Werts einer Amino- oder Carbamatgruppe diese nicht direkt eingeführt werden, sondern sind in einem zweistufigen

[135] a) D. J. Michaelis, C. J. Shaffer, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1866-1867. b) D. J. Michaelis, M. A. Ischay, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6610-6615.

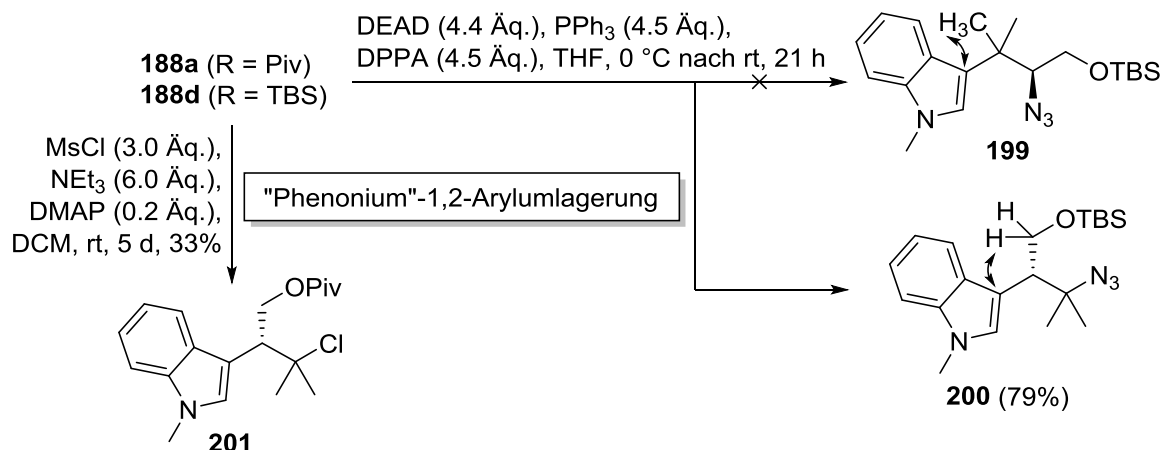
[136] C.-L. Zhu, D.-F. Lu, J. D. Sears, Z.-X. Jia, H. Xu, *Synthesis* **2016**, 48, 3031-3041.

[137] X. Zhu, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1013-1016.

[138] F. R. Bou-Hamdan, J. L. Leighton, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2439-2442; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2403-2406.

[139] A. Mizuno, H. Kusama, N. Iwasawa, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 8468-8470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8318-8320.

Prozess zugänglich, in dem der Alkohol zunächst in ein Azid überführt wird, welches anschließend zum Amin reduziert werden kann. Als Azidquelle bietet sich besonders Diphenylphosphorylazid (DPPA) an, welches besser handhabbar ist als die Alternative, Stickstoffwasserstoffsäure (Bose-Mitsunobu-Bedingungen).^[140] Mit diesen Bedingungen gelang die Einführung der Stickstofffunktionalität am TBS-geschützten Diol **188d** (Schema 55).



Schema 55: Phenonium-artige Umlagerung bei der Umsetzung der Diole **188a** und **188d**.

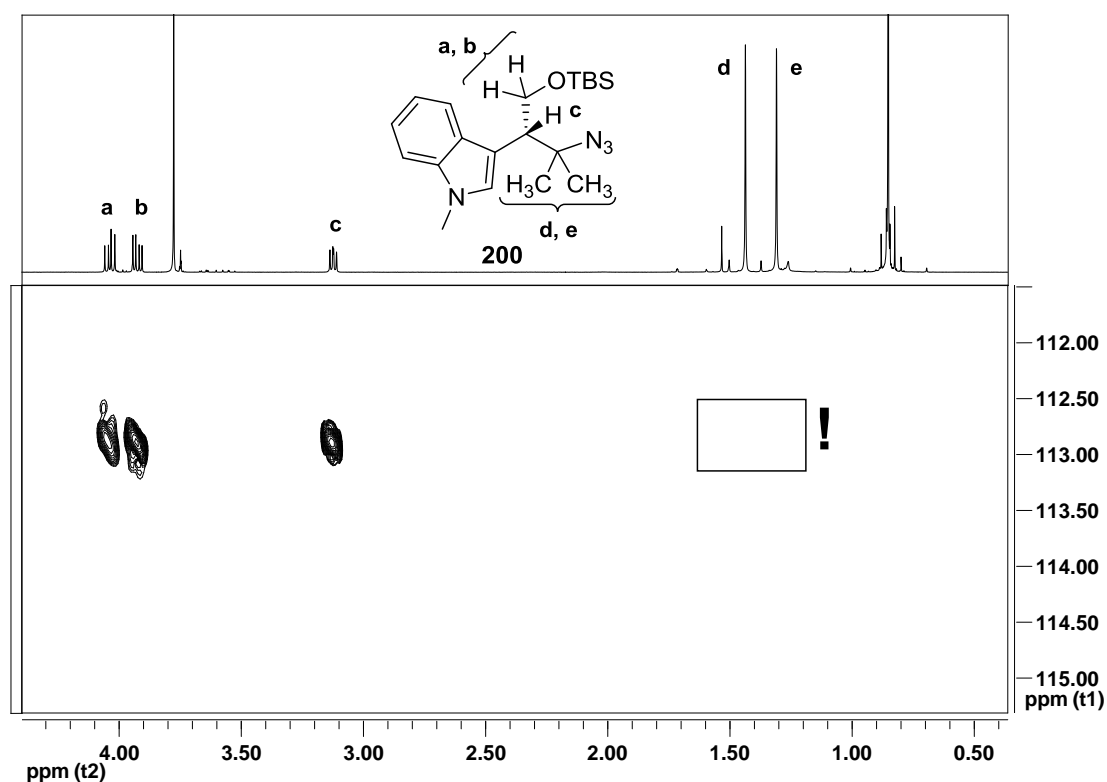


Abbildung 17: Ausschnitt aus dem ¹H,¹³C-HMBC-Spektrum (400 / 100 MHz, CDCl₃) der umgelagerten Verbindung **200**. Gezeigt sind die (Nicht-)Korrelationen zwischen ausgewählten Protonen und dem C3-Kohlenstoffatom des Indols.

[140] B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 23, 1977-1980.

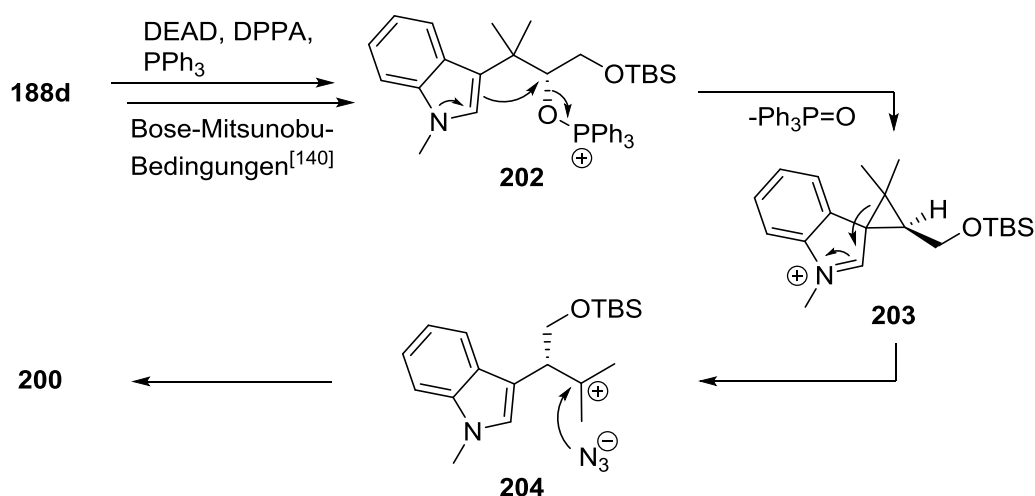
Während fast alle spektroskopischen Daten der erhaltenen Verbindung (1D-NMR- und IR-Spektren, MS) mit der erwarteten Struktur **199** übereinstimmten, wurde im ^1H - ^{13}C -HMBC-Spektrum eine Auffälligkeit entdeckt (Abbildung 17). Die für das Azid **199** als intensiv erwartete ^3J -Kopplung zwischen den Protonen der aliphatischen Methylgruppen (d,e) und dem C3-Kohlenstoffatom des Indols war nicht zu sehen. Stattdessen zeigte sich eine Korrelation der Methylenprotonen (a,b) zum C3-Kohlenstoffatom, welche auf die Struktur **200** hindeutete, bei der das aromatische System einen 1,2-Arylshift eingegangen wäre. Derartige Umlagerungen wurden nur selten für Indole in der Literatur beschrieben (vgl. dazu Kap. 2.3.5), aber für Benzolderivate als „Phenonium-Umlagerung“ wohlbekannt. In der Tat konnte diese Vermutung im späteren Verlauf der Synthese durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden (Schema 63). Im Licht dieser Erkenntnis konnte das durch die gleiche Umlagerung gebildete tertiäre Chlorid **201** als Hauptprodukt der Mesylierung des Piv-geschützten Diols **188a** identifiziert werden (Schema 55).

Schema 56 stellt einen möglichen mechanistischen Verlauf der 1,2-Arylumlagerung an Indol **188d** dar. Dabei würde zunächst beim Ablauf der Bose-Mitsunobu-Reaktion mit DPPA die aktivierte Verbindung **202** gebildet, aus welcher eigentlich durch nukleophilen Angriff des Azid-Anions am Kohlenstoffatom des sekundären Alkohols unter Abspaltung von Triphenylphosphanoxid das gewünschte Azid **199** entstehen sollte. Da jedoch die nukleophile Substitution an Neopentylsystemen wie dem des Edukts **188d** sehr langsam abläuft,^[141] würde stattdessen ein nukleophiler Angriff der Enamin-Teilstruktur des Indols **202** am besagten Kohlenstoffatom erfolgen, sodass unter Abspaltung von Triphenylphosphanoxid das Intermediat **203** mit Cyclopropan-Teilstruktur entstünde. Während bei einem „klassischen“ Phenonium-Ion die positive Ladung formal im gesamten Cyclopropylarylsystem delokalisiert ist,^[66] wäre für eine Indol-Teilstruktur die Ladung vermutlich eher am Stickstoffatom des ehemaligen Pyrrolrings lokalisiert, da so ein stabilisiertes Iminium-Ion gebildet würde (vgl. Kap. 2.3.5). Durch den Bruch der Bindung zwischen dem C3- und dem quartären Kohlenstoffatom und die daraus folgende Rearomatisierung würde das tertiäre Carbokation **204** entstehen. Dieses würde im letzten Schritt vom Azid-Ion angegriffen, sodass das umgelagerte Azid **200** entstünde. Interessanterweise hatten Durst et al. in ihrer Tetramethyltryptophan-Synthese den zum Edukt **188d** analogen α -Hydroxyester **59** sehr wohl in einer Mitsunobu-Reaktion mit DPPA in das entsprechende Azid überführen können.^[56] Ob dort ebenfalls eine unentdeckte Umlagerung stattgefunden hatte oder die durch die Estergruppe von Diol **188d** verschiedene elektronische Umgebung am Substitutionszentrum die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion statt einer Umlagerung begünstigte, bietet Anlass zur Diskussion.

Hervorzuheben ist, dass die Reaktion unter vollständiger Beibehaltung der stereochemischen Information verläuft, wie durch HPLC an chiraler Phase für Diol **187** aus der Sharpless-AD sowie des umgelagerten, reduzierten Aminoalkohols **207** (Schema 58) nachgewiesen werden konnte. Da die beobachtete Umlagerung auch das Chlorid **201** lieferte, wenn Cl^- als Nukleophil vorhanden war, könnte es sich bei der hier entdeckten Transformation um ein generelleres Verfahren zur Herstellung entsprechender Indolsysteme handeln. Insbesondere könnte das

[141] P. R. Rablen, B. D. McLarney, B. J. Karlow, J. E. Schneider, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 867-879.

Verfahren jedoch zur Herstellung von β -Tryptophanen genutzt werden, einer bislang kaum erforschten Substanzklasse.^[69,71] Die so zugängliche Aminosäure wäre genauer eine $\beta^{2,3,3}$ -trisubstituierte β -Aminosäure, von denen bisher praktisch keine biologischen Analoga bekannt sind, sodass ihre biologische Wirkung quasi unerforscht ist.^[142] Da insbesondere marine Peptide und Depsipeptide oft ungewöhnliche Aminosäuren und teils auch β -Aminosäuren enthalten,^[142] könnten sich mit einer effizienten, enantioselektiven Synthese von β -Tryptophanen vielfältige Möglichkeiten zur Strukturvariation und Aktivitätsverbesserung dieser Peptide ergeben. Eine solche Synthese wäre eine der ersten ihrer Art und die erste eines $\beta^{2,3,3}$ -Tryptophans (vgl. Kap. 2.3.5).^[76,77] Der umgelagerte Azidoalkohol **200** sollte daher in das entsprechende β -Tryptophan überführt werden.^[119] Dieser Weg wird im Folgenden beschrieben, gefolgt von alternativen Routen auf dem Weg zum Tetramethyltryptophan **174**.



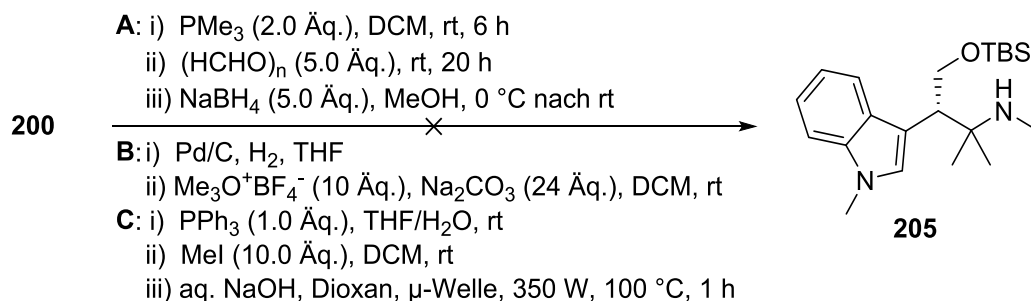
Schema 56: Mechanismus der 1,2-Arylmigration am Beispiel der Umsetzung von Diol **188d** unter Bose-Mitsunobu-Bedingungen.

Um Azid **200** in ein β -Tetramethyltryptophan zu überführen, musste zunächst die Azidfunktion zum entsprechenden Amin reduziert werden. Um ein möglichst nah am originalen Tetramethyltryptophan **174** angelehntes Molekül zu erhalten, würde idealerweise die Azid- direkt in eine monomethylierte Amino-Gruppe (NHMe) überführt werden. Dazu wurden, wie in Schema 57 dargestellt, verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Am vielversprechendsten erschien eine Methode nach Suzuki et al., bei der zunächst ähnlich der Staudinger-Reduktion ein Iminophosphoran generiert wird. Dieses kann anschließend entweder methyliert und hydrolysiert werden oder aber mit Formaldehyd in einer Aza-Wittig-Reaktion zum Imin umgesetzt werden, welches mit NaBH₄ zum Amin reduziert werden sollte.^[143] Während die Reaktion zum Iminophosphoran sowohl mit PPh₃ als auch mit PMe₃ vollständig abzulaufen schien (Verschwinden der Eduktzone auf der DC-Karte), wurde jedoch bei der weiteren Umsetzung auf jedem der beiden Wege eine Vielzahl von Produkten erhalten. Diese konnten zwar mittels präparativer DC (Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1), Dicke: 1 mm) aufgetrennt und

[142] P. Spiteller, F. von Nussbaum in *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (Hrsg.: E. Juaristi, V. A. Soloshonok), John Wiley & Sons, Hoboken, **2005**, S. 19-71.

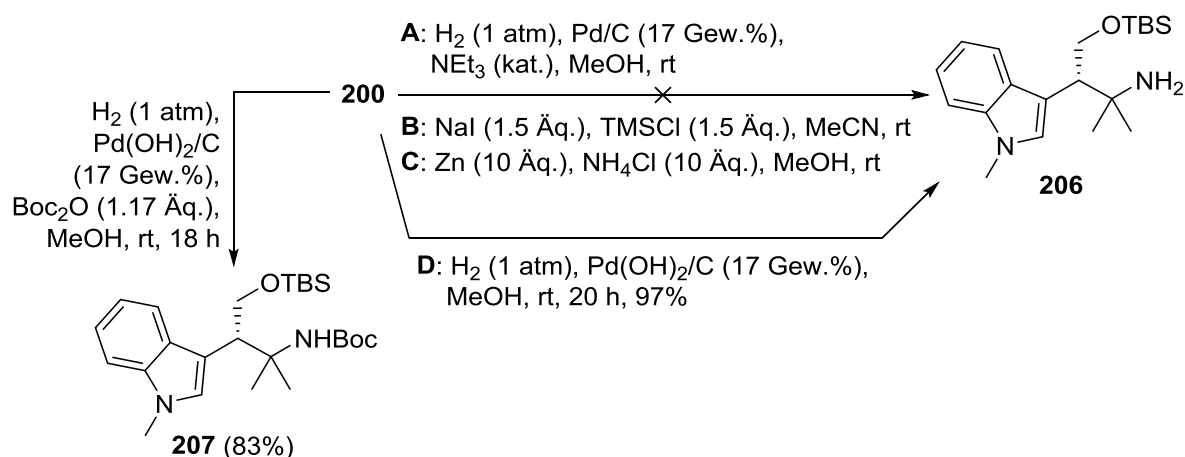
[143] a) H. Kato, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synthesis* **2001**, 1003-1005. b) T. Ohtani, S. Sakai, A. Takada, D. Takahashi, K. Toshima, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6126-6129.

isoliert werden, konnten allerdings weder dem freien Amin **206** noch dem monomethylierten Amin **205** zugeordnet werden. Bei der alternativen Umsetzung von Azid **200** zunächst mit Wasserstoff und Pd/C zum Amin und dann mit Meerwein-Salz^[144] zersetzte sich das Edukt bereits im ersten Schritt. Eine dritte Variante, die Behandlung des Azids **200** mit Dimethylbromboran,^[145] wurde aufgrund der außerordentlichen Gefährlichkeit des Reagenzes und seiner problematischen Synthese nicht durchgeführt.



Schema 57: Nicht gelungene direkte Überführung des Azids **200** in das *N*-Methylamin **205**.

Da eine einstufige Überführung in das *N*-Methylamin **205** nicht erfolgreich verlief, wurde nun zunächst versucht, das Azid **200** zum primären Amin **206** zu reduzieren (Schema 58). Nachdem die Staudinger-Reduktion bereits zur Bildung mehrerer Produkte führte (Schema 57), wurden einige Alternativen getestet.



Schema 58: Darstellung des primärenamins **206** und des Boc-geschützten Amins **207**.

Die Reduktion mit Pd/C und H₂ in Methanol unter Basenzugabe sowie die Umsetzung mit in situ gebildetem Trimethylsilyliodid^[146] oder mit Zink in methanolischer NH₄Cl-Lösung lieferten jeweils ein kaum trennbares Produktgemisch. Der Durchbruch kam durch den Einsatz von Pearlmans Katalysator,^[147] mit dem unter H₂-Atmosphäre in Methanol das gewünschte Amin **206** in 97% Ausbeute erhalten werden konnte. Der Katalysator, der meist als Palladium(II)hydroxid auf Kohle (Pd(OH)₂/C) bezeichnet wird, wenngleich das womöglich nicht

[144] K. Kong, J. A. Enquist Jr., M. E. McCallum, G. M. Smith, T. Matsumaru, E. Menhaji-Klotz, J. L. Wood, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10890-10893.

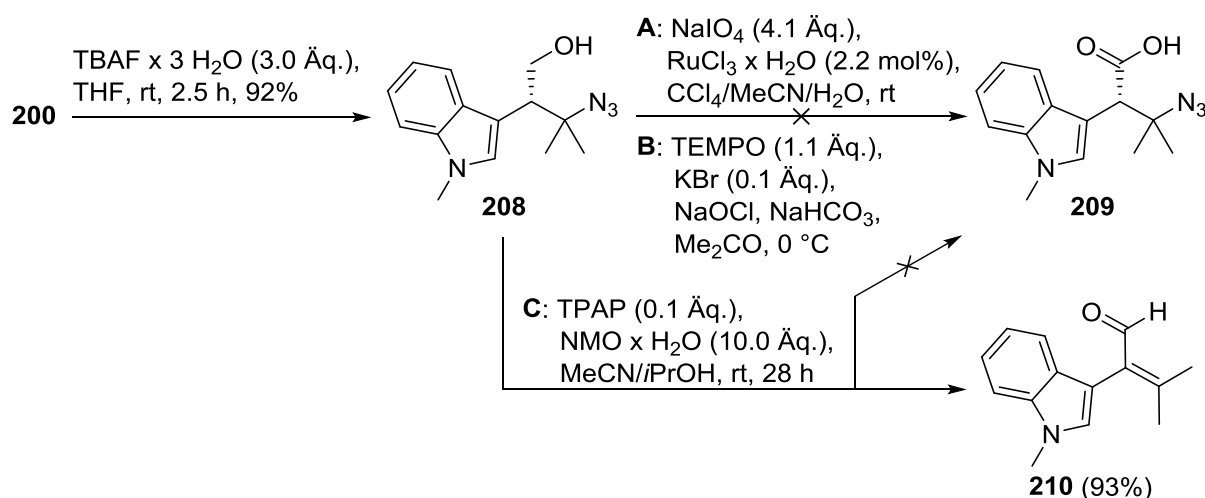
[145] R. L. Dorow, D. E. Gingrich, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4986-4987.

[146] A. Kamal, N. V. Rao, E. Laxman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6945-6948.

[147] W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 17, 1663-1664.

seiner Feinstruktur entspricht,^[148] ist eine hochreaktive, nicht pyrophore Alternative zu dem sonst eingesetzten Palladium auf Aktivkohle oder Platindioxid, und toleriert auch Wasser und Sauerstoff. Erfreulicherweise konnte durch Zugabe von Boc₂O zur Reaktion Azid **200** direkt in das Boc-geschützte Amin **207** (83%) überführt werden.

Als Alternative zur zuerst erfolgenden Reduktion des Azids **200** wurde auch die Möglichkeit untersucht, dieses zunächst zur β -Azidocarbonsäure **209** zu oxidieren und dann durch Azidreduktion zur Aminosäure umzuwandeln (Schema 59).^[149] Die Abspaltung der TBS-Schutzgruppe verlief mit TBAF-Trihydrat problemlos und der Azidoalkohol **208** wurde verschiedenen oxidativen Bedingungen unterworfen, die ihn in einer Stufe direkt zur Azidocarbonsäure **209** oxidieren sollten. Allerdings führten weder eine Rutheniumtetroxid-^[150] noch eine TEMPO-vermittelte Oxidation^[151] zum gewünschten Produkt. In beiden Fällen war auf der DC-Karte bereits nach kurzer Reaktionszeit eine Vielzahl neuer Zonen, die vermutlich unter anderem aus der partiellen Oxidation oder Ringöffnung des Pyrrolrings herrührten, zu sehen. Die Oxidation von Indolen ist generell nicht trivial, da immer mit unerwünschten Nebenreaktionen gerechnet werden muss. Ein interessantes Resultat lieferte die Stark-Oxidation^[152] von Azidoalkohol **208**, bei der es statt zur Bildung der Azidocarbonsäure **209** zunächst zur Oxidation zum Aldehyd, gefolgt von einer Eliminierung kam. Das Endprodukt, der α,β -ungesättigte Aldehyd **210**, konnte in fast quantitativer Ausbeute (93%) isoliert werden. Im weiteren Verlauf der Synthese mussten mildere Reaktionsbedingungen gefunden werden.



Schema 59: Versuchte direkte Oxidation des Azidoalkohols **208** zur Carbonsäure **209**.

Mit dem Boc-geschützten Amin **207** in der Hand ergab sich als nächste Herausforderung die *N*-Methylierung desamins (**211**, Schema 60). Einige erfolglose Versuche zur *N*-Methylierung sind in Tabelle 6 gezeigt. Beim Einsatz üblicher Basen wie NaOH in DCM oder NaH in THF

[148] P. W. Albers, K. Möbus, S. D. Wieland, S. F. Parker, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 5274-5278.

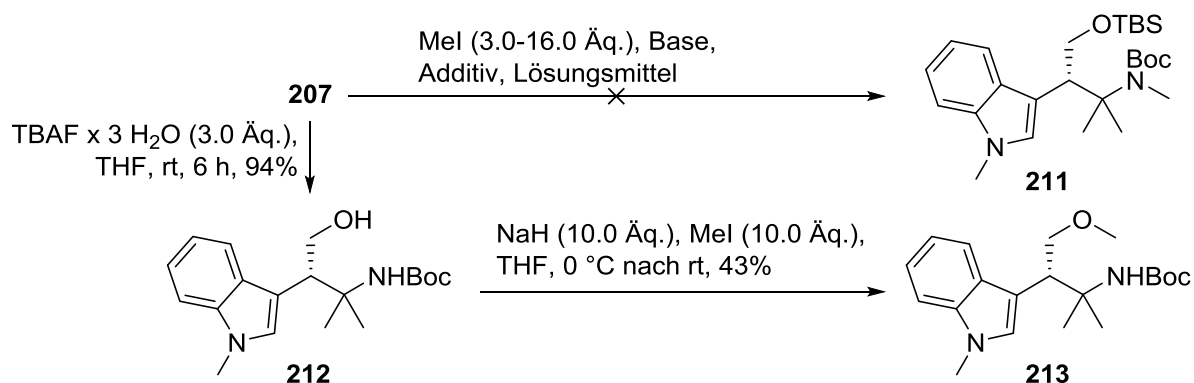
[149] S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135-12141.

[150] P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936-3938.

[151] A. Pesic, M. Henkel, R. D. Süßmuth, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7401-7403.

[152] A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164-4167.

wurde ebenso wie bei der Silber(I)-vermittelten Methylierung^[153] nur das Edukt **207** reisoliert, während stärkere Basen wie *n*-BuLi oder NaHMDS zur Zersetzung des Edukts **207** führten.



Schema 60: Versuche zur *N*-Methylierung der Aminoalkohole **207** und **212**.

Als wahrscheinlichster Grund für diesen Misserfolg wurde die sperrige TBS-Schutzgruppe am Carbamat **207** identifiziert, welche möglicherweise das Stickstoffatom effektiv gegenüber Elektrophilen abschirmte. Zum Test dieser Hypothese wurde zunächst wieder die TBS-Schutzgruppe mittels TBAF-Trihydrat abgespalten und der so erhaltene Boc-Aminoalkohol **212** erneut mit Natriumhydrid und Iodmethan in THF umgesetzt. Dabei war das Problem der *N*-*O*-Selektivität immanent. Prinzipiell könnten bei Verbindung **212** sowohl die Hydroxy- als auch die Aminogruppe deprotoniert werden, sodass mindestens drei verschiedene Produkte (*O*-, *N*- oder *O*-*N*-Methylierung) möglich wären. Eine Abschätzung der Reaktivitäten bieten die *pK_a*-Tabellen nach Bordwell, deren Werte in DMSO gemessen wurden. Dabei ergab sich für Ethanol, also ein Molekül mit primärer Hydroxygruppe wie in Aminoalkohol **212**, ein *pK_a*-Wert von 29.8,^[154] während für die Aminoprotonen von Ethylcarbamat ein *pK_a*-Wert von 24.2 bestimmt wurde.^[155] Wenngleich es sich bezogen auf das reale Molekül **212** hierbei nur um eine grobe Abschätzung handelte, lag in den Werten doch die realistische Hoffnung begründet, dass die NHBoc-Gruppe vor der OH-Gruppe bevorzugt deprotoniert und methyliert werden würde. Unglücklicherweise zeigte sich im Experiment, dass durch *O*-Methylierung der Methylether **213** statt des gewünschten, *N*-methylierten Produkts erhalten wurde. Bemerkenswert war dabei, dass trotz des Einsatzes eines großen Überschusses an Base und Iodmethan kein *N*,*O*-dimethyliertes Produkt gebildet wurde. Die Carbamatgruppe des Aminoalkohols **212** schien also für die direkte *N*-Methylierung nicht geeignet zu sein.

Tabelle 6: Fehlgeschlagene *N*-Methylierungen des TBS-Aminoalkohols **207**.

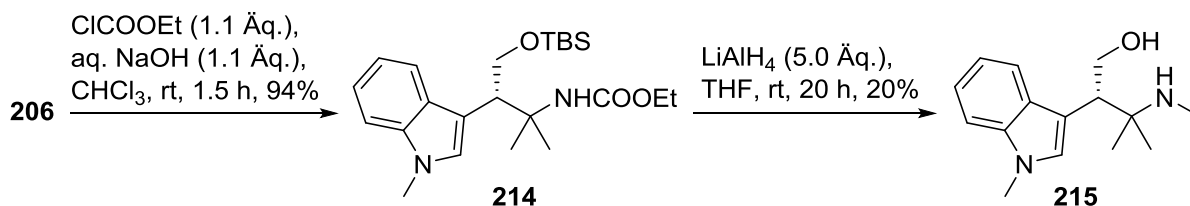
Base [Äq.]	Mel [Äq.]	Additiv [Äq.]	Bedingungen	Edukt?
NaOH (35.0)	10.0	Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ (2.0)	DCM, rt, 3 h	kein Umsatz
NaH (10.0)	10.0	-	THF, 0 °C nach rt, 24 h	kein Umsatz
-	16.0	Ag ₂ O (4.0)	DMF, rt, 8 d	kein Umsatz
<i>n</i> -BuLi (1.2)	3.0	-	THF, -78 °C nach rt, 5 d	teilw. Zers.
NaHMDS (2.5)	10.0	-	THF, rt, 6 d	teilw. Zers.

[153] P. Danner, M. Morkunas, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2474-2477.

[154] W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3295-3299.

[155] F. G. Bordwell, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4218-4223.

Eine andere Variante, Methylgruppen am Aminostickstoffatom einzuführen, ist eine reduktive Methylierung zum Beispiel über ein *N*-Formylderivat.^[156] Weniger häufig werden Carbamate direkt durch Reduktion mit einem starken Hydriddonor wie Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) in eine Methylgruppe überführt. Die Reaktion ist prinzipiell auch für Boc-geschützte Amine möglich, meist werden jedoch Methyl- oder Ethylcarbamate reduziert.^[157] Ein erster Versuch der Reduktion von Boc-Aminoalkohol **207** mit LiAlH_4 in siedendem THF führte lediglich zur Zersetzung des Edukts. Aminoalkohol **206** wurde daher mittels Chlorameisensäureethylester zunächst in das Ethylcarbamat **214** überführt (94%, Schema 61). Dieses konnte unter thermisch milderen Bedingungen als das *tert*-Butylcarbamate **207** mit LiAlH_4 umgesetzt werden. Dabei konnte, neben einer Vielzahl von Nebenprodukten, das desilylierte *N*-Methylamin **215** in schlechter Ausbeute von 20% erhalten werden. Die mangelnde Selektivität und Ausbeute der Reaktion machten sie jedoch in dieser Form für die weitere Synthese unbrauchbar.



Schema 61: Darstellung und *N*-Methylierung des Ethylcarbamats **214**.

Eine interessante Beobachtung ergab sich bei Durchführung der LiAlH_4 -Reduktion von Ethylcarbamat **214** bei verschiedenen Temperaturen (Schema 62). Vermutet wurde, bei tiefen Temperaturen Aminoalkohol **205** selektiv bilden zu können. Zunächst wurde die Reaktion bei -50°C durchgeführt. Dabei konnte weder die Bildung des *N*-Methylamins **205** noch seiner desilylierten Form **215** (vgl. Schema 61) beobachtet werden. Eine Kontrolle des Reaktionsgemischs mittels DC-MS zeigte stattdessen neben der Desilylierung des Carbamats **214** hauptsächlich die Bildung des silylierten *N*-Formylderivats **217** ($m/z = 397$ für $[\text{M}+\text{Na}]^+$). Dieses stellt eine der Zwischenstufen auf dem Weg der Reduktion von Carbamaten zu Methylaminen dar, die insgesamt drei Äquivalente LiAlH_4 erfordert.

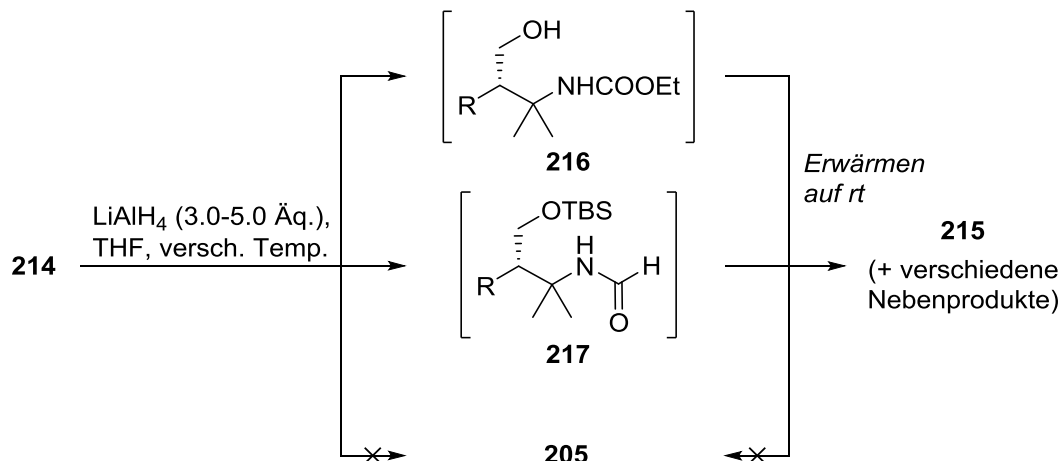
Das nach Addition des ersten Hydridäquivalents in situ gebildete *N*-Formylderivat **217** sollte eigentlich instabil sein und glatt zum *N*-Methylamin **205** weiterreagieren.^[158] Allerdings schien dies für die Reduktion von Carbamat **214** nicht der Fall zu sein, da bei Durchführung der Reduktion bei -78°C sogar ausschließlich die Bildung der *N*-Formylspezies **217** mittels DC-MS beobachtet werden konnte. Die Reaktion konnte zwar auf dieser Stufe durch Zugabe von Wasser beendet werden, wobei allerdings das Produkt **217**, welches nach der Aufarbeitung noch auf der DC zu sehen war, nicht mittels Säulenchromatographie isoliert werden konnte. Vermutlich trat am leicht sauren Kieselgel eine Zersetzung des Produkts auf. Diese Hypothese wurde durch die Beobachtung gestützt, dass auch bei der direkten Synthese

[156] L. Aurelio, R. T. C. Brownlee, A. B. Hughes, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5823-5846.

[157] a) R. L. Dannley, M. Lukin, J. Shapiro, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 92-94. b) J. W. Bastable, J. D. Hobson, W. D. Riddell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1972**, 2205-2213. c) S. K. Talluri, A. Sudalai, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9758-9763. d) Y. Luan, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2510-2513.

[158] B. Wünsch, C. Geiger, *Science of Synthesis* **2009**, *40*, 23-64.

des Formylamins **217** mittels eines aus $\text{HCOOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ gebildeten gemischten Anhydrids das Produkt zwar auf der DC sichtbar gebildet wurde, allerdings nach Säulenchromatographie nur eine geringe Menge eines komplexen Produktgemischs erhalten wurde. Das langsame Erwärmen der LiAlH_4 -Tieftemperaturexperimente auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ führte jeweils, wie in Schema 61 beschrieben, zur Bildung vieler Folgeprodukte, von denen eines das *N*-Methylamin **215** war.



Schema 62: Temperaturkontrollierter Verlauf der Reduktion von Ethylcarbamat **214**.

Aufgrund der wenig inspirierenden Resultate bei der *N*-Methylierung der Aminoalkohole **206**, **207** und **212** wurde in der nächsten Versuchssequenz zunächst die Überführung des Aminoalkohols **212** in die Boc-Aminosäure **90** angegangen, welche sich möglicherweise einfacher *N*-methylieren ließe (Schema 63).^[156] Da sich die Methoden zur direkten Oxidation von Alkoholen zu Carbonsäuren im Fall des Azidoalkohols **208** als zu drastisch für das Indolsystem herausgestellt hatten, wurden diese auch für den Boc-Aminoalkohol **212** verworfen. Ein Versuch zur Jones-Oxidation ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) des TBS-geschützten Aminoalkohols **207**, bei der die TBS-Schutzgruppe durch die Schwefelsäure in situ vor der Oxidation abgespalten werden sollte,^[159] zeigte, dass auch diese Methode hauptsächlich zur Zersetzung führte (nicht dargestellt). Der Fokus lag somit auf der zweistufigen Prozessführung über den Aminoaldehyd **218**, der quantitativ mittels IBX-Oxidation des Alkohols **212** in DMSO zugänglich war. Der Zusatz von 2-Hydroxypyridin, der zur direkten Oxidation des Aldehyds **218** weiter zur Carbonsäure **90** ohne Aufarbeitung führen sollte, erwies sich als ineffektiv.^[160] Von Aminoaldehyd **218** konnte ein Einkristall erhalten werden, welcher mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurde. Die Röntgenkristallstruktur lieferte den Beweis für den vermuteten stereo- und regiochemischen Verlauf der in Schema 56 dargestellten 1,2-Arylumlagerung.^[161]

Die Oxidation des Aminoaldehyds **218** zur Boc-Aminosäure **90** gelang unter den milden Bedingungen der Lindgren-Pinnick-Oxidation,^[162] wobei die erhaltene Säure direkt in einer

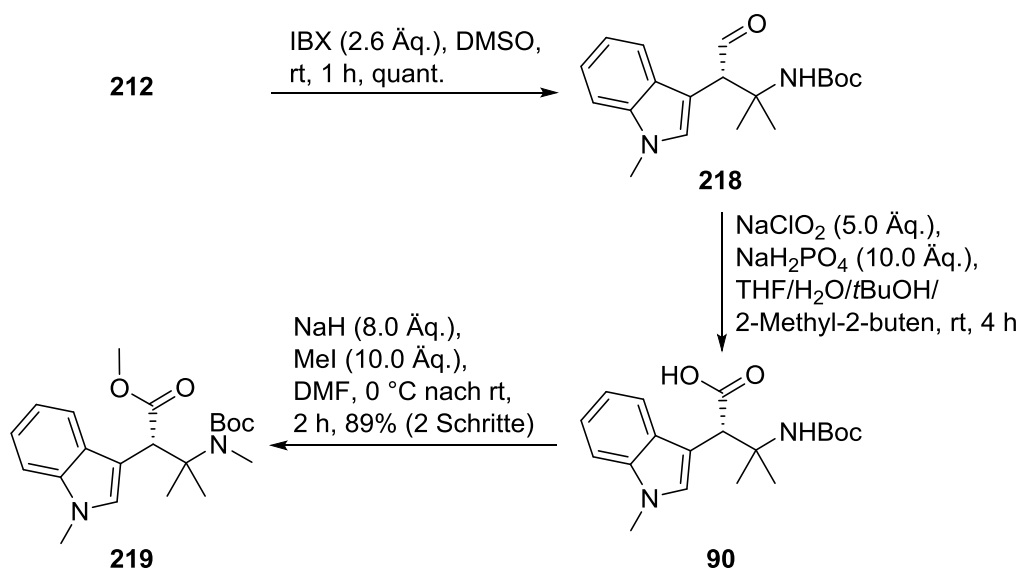
[159] D. de Jesus Oliveira, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6793-6796.

[160] R. Mazitschek, M. Mülbaier, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4216-4218; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4059-4061.

[161] Kristallographische Daten des Aldehyds **218** (CCDC-1554938): s. Anhang.

[162] a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888-890. b) B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.

N-Methylierung weiter umgesetzt wurde. Mit Natriumhydrid und Iodmethan in DMF (statt dem beim Alkohol **207** verwendeten THF) konnte der *N*-methylierte β -Tetramethyltryptophan-Methylester **219** in einer hervorragenden Ausbeute von 89% ausgehend von Aldehyd **218** erhalten werden. Da die Reaktion nicht erneut in THF wiederholt wurde, blieb unklar, welcher Faktor für die erfolgreiche *N*-Methylierung entscheidend war. Die Synthese der Zielverbindung **219** war somit abgeschlossen.^[119] Die dabei entdeckte 1,2-Arylumlagerung am Indolsystem weist ein großes Potential für den Zugang zu sterisch anspruchsvollen Indolderivaten auf. In dieser Richtung sollten in Zukunft unbedingt weitere methodische Arbeiten erfolgen, um die Substrat- und Nukleophilbandbreite zu evaluieren und die Methode so in der Synthese komplexer Moleküle zu etablieren. Eine mögliche Anwendung, die Synthese eines Hemiasterlin-Derivats mit β -Tetramethyltryptophan-Einheit, wird in Kap. 3.1.4 beschrieben.

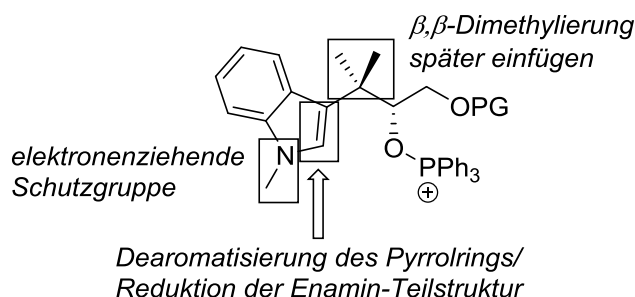


Schema 63: Synthese des umgelagerten β -Tetramethyltryptophans **219**.

Für das ursprüngliche Ziel dieses Projekts, i. e. die Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**), musste jedoch weiterhin ein Zugang zum α -Tetramethyltryptophan **174** gefunden werden.

3.1.2 Indolin-Route zum Tetramethyltryptophan

Basierend auf den mechanistischen Überlegungen zur bei der Mitsunobu-Route beobachteten 1,2-Arylumlagerung (Schema 56) ließen sich einige Schlüsse ziehen. Zum einen ist nach diesem Mechanismus die β,β -Disubstitution relativ zur sekundären Hydroxygruppe vorteilhaft, da im letzten Schritt vor dem Angriff des Nukleophils so ein besonders gut stabilisiertes tertiäres Carbokation gebildet wird. Die Stabilisierung könnte durch das Ersetzen des Lösungsmittels bei der Mitsunobu-Reaktion vom polar-aprotischen THF zum unpolaren Toluol vermindert werden. Weiterhin erfolgt ein nukleophiler Angriff des Pyrrolteils von Indol **202** zur Bildung des Phenonium-artigen Intermediats, welcher durch elektronenschiebende Substituenten am Indol-Stickstoffatom (wie die Methylgruppe der Verbindung **188d**) unterstützt würde. Daraus folgt natürlich ebenfalls, dass ein elektronenreiches, aromatisches System für die Umlagerung vorhanden sein muss.



Schema 64: Ansätze für Synthesemodifikationen zur Vermeidung des 1,2-Arylshifts.

Aus diesen Erkenntnissen ergaben sich mehrere Ansätze für eine modifizierte Synthese von Tetramethyltryptophan **174** (Schema 64). Zum einen könnten die geminalen Methylgruppen in β -Position zur Hydroxygruppe zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt werden, um das angenommene kationische Intermediat (Schema 56) weniger stabil werden zu lassen. Da im Fall der Phenonium-Ionen diese allerdings auch ohne zusätzliche Substituenten am Cyclopropan gebildet werden,^[64,65] wurde diese Möglichkeit verworfen. Die Quaternisierung des Kohlenstoffatoms zu einem späteren Zeitpunkt in der Synthese würde außerdem aufgrund der dafür verwendeten Reagenzien, also starken Basen und unselektiv reagierenden Methylierungsmitteln, ein Risiko für unerwünschte Nebenreaktionen darstellen. Bereits bei den *N*-Methylierungsversuchen von TBS-Aminoalkohol **207** war ersichtlich geworden, dass beim Einsatz zu schwacher Basen keine Methylierung stattfand, während zu starke Basen zur Zersetzung des Edukts führten (Tabelle 6).

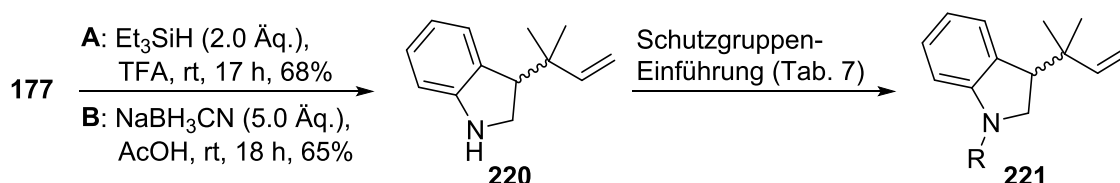
Eleganter erschien die Möglichkeit, das Indolsystem zum Indolin zu reduzieren. Das Indolin-Motiv kommt selbst in einer Vielzahl von bioaktiven Naturstoffen, z. B. dem wie Hemiasterlin (**9**) an der Vinca-Domäne bindenden Vinblastin, vor und ließe sich aus Indol **177** durch Reduktion synthetisieren.^[163] Der entscheidende Vorteil des Indolinsystems wäre, dass die Pyrrolidin-Teilstruktur eines Indolins anstelle der Pyrrol-Teilstruktur nicht mehr aromatisch wäre und so die beobachtete 1,2-Arylumlagerung effektiv verhindert werden würde. Das Ausbleiben einer solchen Umlagerung bei einem Indolinderivat wäre ein weiterer starker Hinweis auf den in Schema 56 postulierten Mechanismus. Nach der Mitsunobu-Reaktion analog zur Umsetzung des TBS-Diols **188d** (Schema 55) könnte das Indolin zum gewünschten Indol **199** reoxidiert werden, wofür eine Vielzahl auch milder Methoden existiert.^[164] Alternativ könnten durch das zusätzliche, bei der Reduktion eingeführte Stereozentrum verschiedene Indolin-Derivate von Hemiasterlin (**9**) dargestellt werden, die durch die vom Indolsystem verschiedene räumliche Ausrichtung des Indolinsystems möglicherweise veränderte Bioaktivitäten aufweisen würden. Methoden zur stereoselektiven Reduktion von Indolen sind z. B. mit chiralen Rhodiumkatalysatoren beschrieben worden.^[163]

Als geeignetes Substrat für die Reduktion der Indol- zur Indolin-Teilstruktur wurde 3-*tert*-Prenylindol (**177**) identifiziert, da bei diesem wenig funktionalisierten Molekül sowohl bei

[163] D. Liu, G. Zhao, L. Xiang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3975-3984.

[164] G. W. Gribble, *Indole Ring Synthesis: From Natural Products to Drug Discovery*, 1. Aufl., John Wiley & Sons, Chichester, **2016**, S.539-552.

der Reduktion als auch bei der Einführung einer Schutzgruppe am neuen Indolin-Stickstoffatom wenig Nebenreaktionen zu erwarten waren. Evaluiert wurden zwei der gängigsten Methoden für diese Transformation, nämlich die Reduktion mit Triethylsilan in TFA sowie die Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in Essigsäure (Schema 65).^[165] Beide Methoden lieferten das *tert*-Prenylindolin **220** in guter Ausbeute (68% bzw. 65%). Für größere Ansätze mit mehr als 1 g des Edukts **177** erwies sich die Triethylsilan-Methode als geeigneter, da bei der Borhydrid-Methode eine starke Verklumpung des Reaktionsgemisches auftrat, die zu einem deutlichen Absinken der Ausbeute auf unter 40% führte.



Schema 65: Reduktiver Zugang zum Indolin **220** mit anschließender Schützungen (Tabelle 7).

Im nächsten Schritt wurde die Schutzgruppe am Indolin-Stickstoffatom variiert (Tabelle 7). Während zunächst die Einführung einer Methylgruppe wie für das Indolsystem **186** geplant war, stellte sich schnell heraus, dass eine *N*-Methylierung des Indolins **220** komplizierter war. Die für Indol **177** verwendete Methode (KOH und MeI in Aceton) führte lediglich zur langsamen Zersetzung des Edukts **220**. Einige Verfahren zur reduktiven Methylierung über eine Formylspezies wurden getestet, wobei mit wässriger Formaldehyd-Lösung und Natriumtris(acetoxy)borhydrid als einzig funktionierender dieser Methoden (Eintrag 1) in einem Ansatz Indolin **221a** in 63% Ausbeute erhalten wurde.^[166] Allerdings war dieses Resultat nicht reproduzierbar, da das gebildete Produkt **221a** instabil war und zügig entweder direkt bei der Reaktion oder nach einiger Standzeit in Lösung Folgereaktionen einging, wie sich an einer schnellen Grünfärbung der Lösungen zeigte. Dabei wurde eine Verbindung gebildet, die in einer ESI⁺-Messung bei $m/z = 413$ detektiert wurde, was auf eine dimere Struktur hindeutete. Das Masse-zu-Ladungsverhältnis der Verbindung betrug somit entweder $m/z = 412$ im Fall eines detektierten $[M+H]^+$ -Addukts oder $m/z = 390$ im Fall eines $[M+Na]^+$ -Addukts. Das Edukt **220** ($m/z = 187$) und das erwartete Produkt **221a** ($m/z = 201$) ließen sich nicht chemisch sinnvoll zu einer Struktur kombinieren, zumal auch das ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum rätselhaft waren und auf eine teilweise Auflösung der benzoiden Teilstruktur des Indolins hinwiesen. Weitere Versuche zur Strukturaufklärung wurden nicht unternommen.

Das *N*-Methylindolin **221a** war für die weitere Synthese somit kein geeignetes Derivat. Die hohe Reaktivität des Systems wurde der elektronenschiebenden Methylgruppe zugeschrieben, sodass vermutet wurde, durch Einführung einer elektronenziehenden Gruppe am Indolin-Stickstoffatom ein stabileres Indolinderivat **221** zu erhalten. Dabei konnte eine Reihe von geeigneten Schutzgruppen an Indolin **220** installiert werden (Tabelle 7). Besonders die bewährte Ethylcarbamat-Schutzgruppe konnte in hoher Ausbeute (**221b**, 91%) eingeführt werden, während eine Cbz-Schützungen auch vollständig erfolgte, dort aber das Produkt **221c**

[165] K. F. Johnson, R. Van Zeeland, L. M. Stanley, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2798-2801.

[166] G. R. Reddy, W. C. Thompson, S. C. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13586-13587.

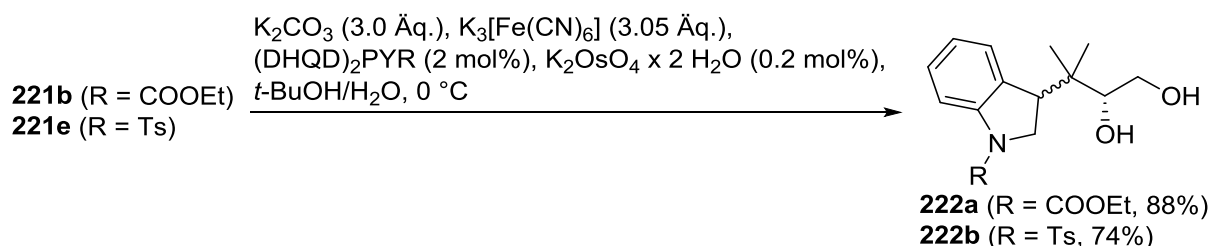
nicht sauber isoliert werden konnte. Die Formylschützung per EDCI-vermittelter Amidkuppelung^[167] (**221d**) war ebenso möglich wie die Tosylierung des Stickstoffatoms (**221e**). Die Ausbeute von 55% könnte noch verbessert werden, da der Versuch nur einmal durchgeführt wurde und ein Teil des Produkts bei der nicht optimierten Aufarbeitung verloren ging. Die Carbamate **221b** und **221c** sowie das Formamid **221d** ergaben komplizierte NMR-Spektren aufgrund der zur Signalverdopplung führenden Auftretens von Rotameren am Stickstoffatom.

Tabelle 7: Schützungen des Indolinstickstoffatoms von Indolin **220** (Schema 65).

Nr.	R	Bedingungen zur Einführung	Ausbeute
221a	Me	aq. HCHO (4.1 Äq.), Na(OAc) ₃ BH (1.5 Äq.), DCE, rt, 1 h	63% ^[a]
221a	Me	MeI (5.0 Äq.), KOH (6.0 Äq.), Me ₂ CO, rt, 36 h	Zerfall
221b	CO ₂ Et	ClCOOEt (1.1 Äq.), aq. NaOH (1.1 Äq.), CHCl ₃ , rt, 5 h	91%
221c	Cbz	CbzCl (1.2 Äq.), Py (5.0 Äq.), DCM, 0 °C, 4 h	unsauber
221d	CHO	EDCI (2.0 Äq.), HCO ₂ H (4.0 Äq.), Py (9 Äq.), CHCl ₃ , rt, 3.5 h	quant.
221e	Ts	TsCl (1.25 Äq.), NEt ₃ (1.5 Äq.), DMAP (0.1 Äq.), DCM, rt, 3 h	55%

[a] Produkt zerfällt rasch.

Für die analog zur bekannten Route (Schema 48) folgende Sharpless-AD wurden das Ethylcarbamat **221b** und das Tosylamid **221e** eingesetzt. In beiden Fällen lief die Reaktion problemlos ab (Schema 66). Aufgrund des stereogenen Zentrums am C3-Kohlenstoffatom wurden die Produkte **222a** und **222b** als Diastereomerengemische erhalten. Im Fall des Carbamats **222a** konnten die Diastereomerenpaare mittels Säulenchromatographie getrennt werden und wurden ungefähr in gleicher Menge erhalten, wie aus der nicht stereoselektiven Reduktion des Indols **177** zum Indolin **220** zu erwarten gewesen war.

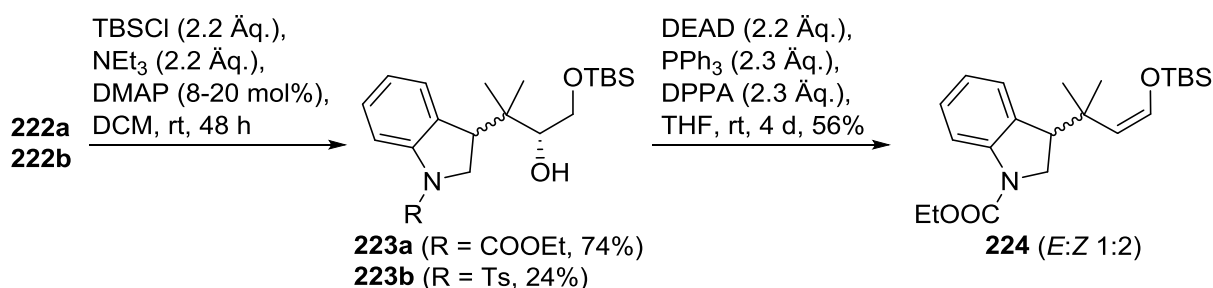


Schema 66: Sharpless-AD der Indoline **221b** und **221e**.

Da jedoch das entsprechende C3-Stereozentrum ohnehin bei einer Reoxidation zum Indol vernichtet werden würde, wurden die Diastereomere von Carbamat **222a** wieder vereint und für die Schützung der primären Hydroxygruppe als Gemisch eingesetzt (Schema 67). Hier zeigten sich erstmals markante Reaktivitätsunterschiede abhängig von der verwendeten Schutzgruppe. Während das monogeschützte Diol **223a** ausgehend vom Carbamat **222a** in 74% Ausbeute dargestellt werden konnte, verlief die Reaktion mit dem Tosylamid **222b** in einer mageren Ausbeute von 24%. Da der entsprechende Versuch nur einmal durchgeführt wurde, konnte allerdings nicht abschließend geklärt werden, ob eventuell auch andere Gründe als die sich unterscheidenden Schutzgruppen eine Rolle gespielt haben könnten. Das Spektrum von

[167] Y. Yamada, S. Arima, C. Okada, A. Akiba, T. Kai, Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 788-794.

Diol **223a** wies einen vierfachen Signalsatz (2 Diastereomerenpaare à je 2 Rotamere) mit stark verbreiterten Signalen auf. Schließlich wurde die entscheidende Stufe der Synthese, die Mitsunobu-Reaktion mit DPPA am monogeschützten Diol **223a**, in Angriff genommen (Schema 67). Bedauerlicherweise konnte auch bei diesem System nicht die gewünschte S_N2 -Reaktion beobachtet werden. Stattdessen wurde nach längerer Reaktionszeit der Alkenylsilylether **224** als Hauptprodukt in 56% Ausbeute isoliert. Das *E/Z*-Verhältnis betrug nach säulenchromatographischer Aufreinigung 1:2. Dabei lag hauptsächlich das (*Z*)-Isomer (*Z*)-**224** vor, wie sich durch Vergleich der $^3J_{H,H}$ -Kopplungskonstanten der Doppelbindungs-Protonen mit literaturbekannten, ähnlichen Verbindungen ergab.^[119, 168] Dieses auf den ersten Blick unerwartete Resultat bedeutet im kinetischen Sinn, dass die Aktivierungsbarriere für eine S_N2 -Reaktion am sterisch elaborierten Neopentylsystem des Indolins **223a** so hoch ist, dass selbst eine Eliminierung zum eigentlich schwer zugänglichen Alkenylsilylether **224** günstiger ist. Damit wurde die Route, das Amino-Stickstoffatom des Tetramethyltryptophans **174** über eine S_N2 -Reaktion einzuführen, endgültig für nicht zielführend erklärt.



Schema 67: Schützung der primären Hydroxygruppe der Diole **222a** und **222b** und Bildung der Alkenylsilylether (*E/Z*)-**224** aus **223a**.

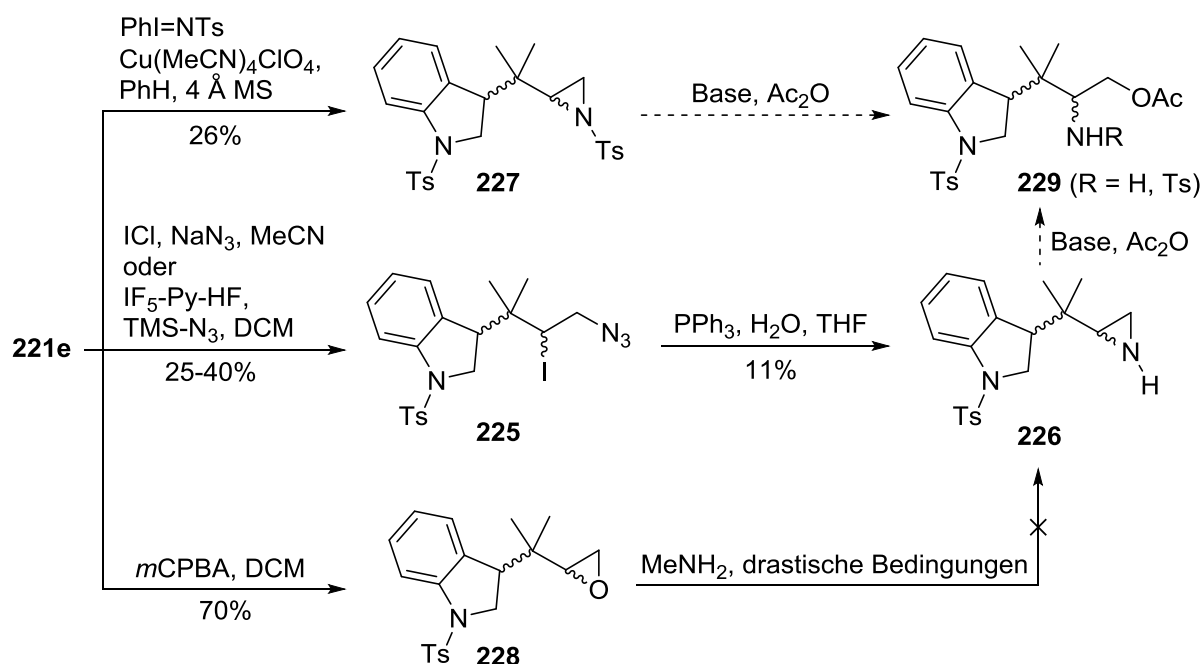
3.1.3 Weitere mögliche Syntheserouten

Da die *tert*-Prenylierung von Indol (**179**) als Schlüsselschritt beibehalten werden sollte, ergab sich die Fragestellung, wie das Stickstoffatom des Tetramethyltryptophans **174** ohne direkte Mitsunobu-Substitution eingeführt werden könnte. Im Folgenden werden mögliche Synthesestrategien für diese Herausforderung vorgestellt, von denen eine schließlich zum Erfolg führte.

Bei einer an den ursprünglichen Ansatz angelehnten Synthese würde statt des Diols **187** eine reaktive Zwischenstufe mit nur einem der beiden Heteroatome (O oder N), die an der Doppelbindung des *tert*-Prenylindols **186** eingeführt werden sollen, dargestellt. Geeignet hierfür wären prinzipiell ein Epoxid oder ein Aziridin, die jeweils durch ihr gespanntes Dreiring-System einem nukleophilen Angriff trotz der großen sterischen Hinderung des Neopentyl-Systems zugänglich sein könnten. Insbesondere wären die Aziridine **226** und **227** geeignet. Dort wäre bereits das Stickstoffatom enthalten, dessen Einführung in vicinaler Position zu den beiden Methylgruppen bisher unmöglich war. Methoden zur regioselektiven Öffnung von Epoxiden in der geforderten Stereochemie sind beschrieben worden, leiden allerdings oft unter

[168] M. Sasaki, E. Kawanishi, Y. Nakai, T. Matsumoto, K. Yamaguchi, K. Takeda, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9330-9339.

schlechterer Regiokontrolle.^[169] Sowohl für die Einführung der Epoxid- als auch der Aziridin-Teilstruktur an monosubstituierten Olefinen existieren stereoselektive Methoden.^[170,171] Die Route wurde im Rahmen einer vom Verfasser dieser Arbeit betreuten Masterarbeit von P. Schmidt erforscht (Schema 68).^[172]



Schema 68: Von P. Schmidt untersuchte Epoxidierungs- und Aziridinierungs-Zugänge.^[172]

P. Schmidts Experimente begannen ausgehend vom *N*-tosylierten *tert*-Prenylindolin **221e**^[173] zunächst mit der Synthese des racemischen Iodazids **225**, welches über die Methoden von Hassner und Galle^[174] (40%) und Hara et al.^[175] (25%) dargestellt werden konnte. Iodazid **225** wurde über eine Staudinger-Reduktion zum Aziridin **226** reduziert, was allerdings nur in einer schlechten Ausbeute von 11% gelang. Einen einstufigen Zugang zum Tosylaziridin **227** bot eine Variante der Evans-Aziridinierung, bei der unter Kupfer(I)katalyse das gewünschte, racemische Produkt **227** in einer geringen Ausbeute von 26% erhalten werden konnte. Auch eine potentiell enantioselective Transformation unter Zugabe eines chiralen Bis(oxazolin)-Liganden war möglich, jedoch wurden hier nur 9% des Produkts **227** mit nicht aufgeklärter

[169] J. Umezawa, O. Takahashi, K. Furuhashi, H. Nohira, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 491-498.

[170] Stereoselektive Epoxidierung terminaler Olefine: a) J. P. Collman, Z. Wang, A. Straumanis, M. Quelquejeu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 460-461. b) A. Berkessel, T. Günther, Q. Wang, J.-M. Neudörfel, *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8625-8629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8467-8471.

[171] Aziridinierung: L. Degennaro, P. Trinchera, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7881-7929.

[172] Masterarbeit, Philipp Schmidt, TU Braunschweig, Braunschweig, **2016**.

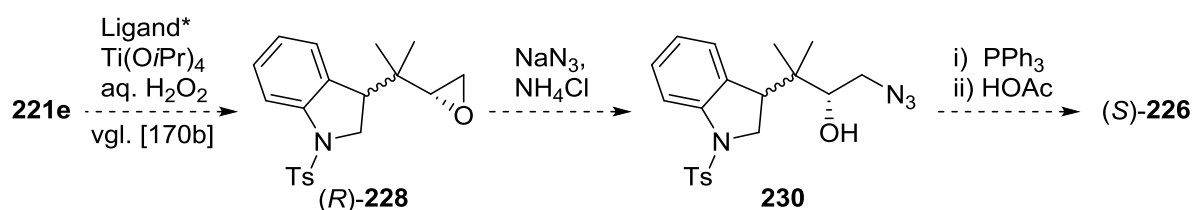
[173] Indolin **221e** wurde über die Route des Verfassers dieser Arbeit synthetisiert. P. Schmidt konnte durch Optimierung die Ausbeute insbesondere der Tosylierung weiter steigern (s. [171] für Details). Alle weiteren Versuche und Auswertungen wurden von P. Schmidt eigenverantwortlich geplant, durchgeführt und ausgewertet (vgl. [172]).

[174] A. Hassner, J. E. Galle, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3733-3739.

[175] T. Hiraoka, S. Yano, S. Hara, *Synthesis* **2016**, 48, 1353-1358.

Stereochemie isoliert.^[176] Die Darstellung des Epoxids **228** gelang problemlos in 70% Ausbeute in der racemischen Variante mit *m*CPBA. Allerdings war die avisierte Transformation zu einem *N*-Methylanalogon von Aziridin **226** durch Öffnung mit Methylamin gefolgt von einem erneuten Ringschluss auch unter drastischen Bedingungen nicht möglich.^[172] Die regio-selektive Öffnung der Aziridine **226** und **227** nach der Methode von Matsukawa und Mouri^[177] wurde von P. Schmidt aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt.

Trotz der erfolgreichen Synthese der racemischen Verbindungen **227** und **228** ist keineswegs klar, dass sich Indolin **221e** wirklich stereoselektiv in einer Epoxidierung oder Aziridinierung umsetzen lässt. Bei Epoxidierung und Aziridinierung stellen monosubstituierte Doppelbindungen mit sperrigem Rest jedoch im Unterschied zur Sharpless-AD in der Regel gute Substrate dar.^[170,171] Eine Variante zur stereoselektiven Epoxidierung von Indolin **221e**, z. B. die Salen-basierte Methode von Berkessel et al.,^[170b] könnte daher getestet werden (Schema 69). Das Epoxid (*R*)-**228** würde dann mittels Natriumazid zum Azidoalkohol **230** geöffnet werden, was bei ähnlich sterisch anspruchsvollen Systemen wie dem des Epoxids **228** zumeist regioselektiv ohne Verlust der optischen Aktivität möglich war.^[178] Eine Staudinger-artige Umsetzung des Azidoalkohols **230** mit Triphenylphosphan würde dann stereoselektiv zum Aziridin (*S*)-**226** führen, wobei die intermediär gebildete Oxazaphospholidin-Zwischenstufe durch die drei Phenylreste einen hohen sterischen Anspruch hätte und eventuell schwierig zu erreichen wäre.^[179] Die Ringöffnung der erhaltenen Aziridine **226** und **227** mit Matsukawas und Mouris Methode wäre zu erforschen.^[177] Aufgrund der wenig vielversprechenden langen Reaktionszeiten, geringen Ausbeuten bei der direkten Aziridinsynthese und dem ungewissen Erfolg einer stereoselektiven Umwandlung des Epoxids **228** in ein sehr instabiles Aziridin^[172] wurde die Epoxid/Aziridin-Route nicht weiter verfolgt.



Schema 69: Möglicher Zugang zum (*S*)-Aziridin **226** mittels stereoselektiver Epoxidierung.

Eine weitere Überlegung für eine effiziente Synthese des Tetramethyltryptophans **174** basierte auf der Overman-Umlagerung. Bei dieser [3,3]-sigmatropen Umlagerung werden allylische Trichloracetimidate zu Trichloracetamiden umgesetzt, sodass formal geschützte Allylamine in sehr guter Stereoselektivität entstehen.^[180] Stimulierend für das Interesse an dieser Umsetzung war eine Arbeit von Walsh et al., die die aus chiralen Allylalkoholen nach der Overman-Umlagerung dargestellten Allylamine durch eine einfache Oxidation direkt in

[176] H.-L. Kwong, D. Liu, K.-Y. Chan, C.-S. Lee, K.-H. Huang, C.-M. Che, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3965-3968.

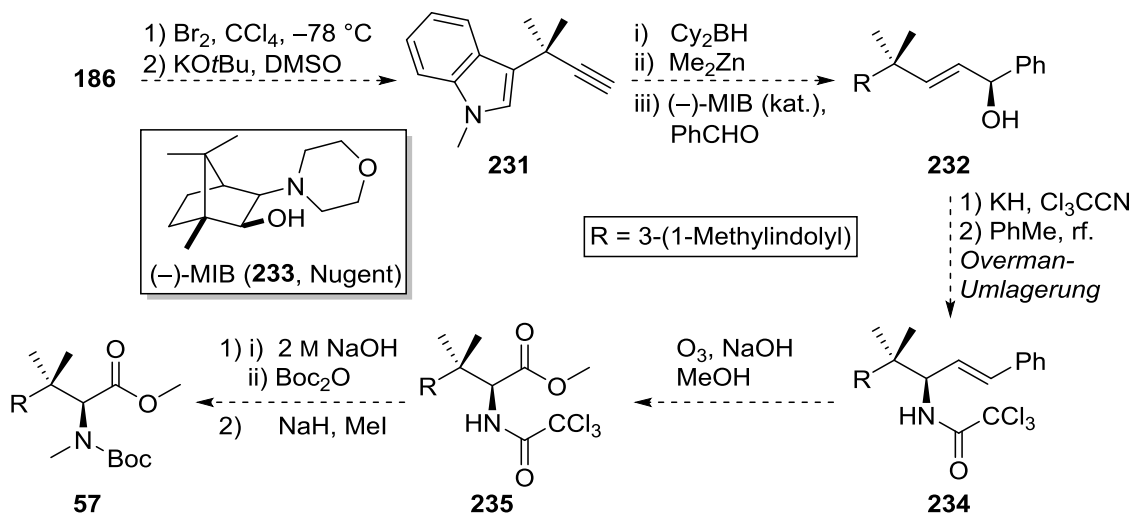
[177] S. Matsukawa, Y. Mouri, *Molecules* **2015**, 20, 18482-18495.

[178] N. T. Tam, J. Chang, E.-J. Jung, C.-G. Cho, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6258-6264.

[179] P. Pöchlauer, E. P. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1238-1247.

[180] a) L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 597-599. b) L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2901-2910.

geschützte α -Aminosäuren überführen konnten.^[181] Eine auf diesem Ansatz aufbauende mögliche Syntheseroute zur Zielverbindung **57** ist in Schema 70 dargestellt.



Schema 70: Möglicher Zugang zur Zielstruktur **57** über eine Overman-Umlagerung.^[180]

Die Synthese des für die Overman-Umlagerung geeigneten chiralen Allylalkohols **232** würde als Vorstufe das terminale Alkin **231** erfordern. Dieses könnte im günstigsten Fall mit Tamarus Methode zur *tert*-Prenylierung, die bereits für die Synthese von 3-*tert*-Prenylindol (**177**) sehr gut funktioniert hatte, aus Indol (**179**) und 2-Methyl-3-buten-2-ol zugänglich sein.^[118] Propargylalkohole wurden in dieser Reaktion bisher nicht eingesetzt. Da allerdings der postulierte Mechanismus der *tert*-Prenylierung (Schema 47) über die Bildung eines π -Allylpalladiumkomplexes verläuft und sich ein Alkinkomplex deutlich von diesem in puncto Haptizität und Reaktivität unterscheidet, erscheint diese Variante nicht erfolgsversprechend. Direkte Propargylierungen von Arylsystemen sind in der Literatur selten beschrieben.^[182] Besser geeignet wäre möglicherweise der in Schema 70 dargestellte Weg, bei dem zunächst das 3-*tert*-Prenylindol (**177**) an der terminalen Doppelbindung dibromiert würde und das 1,2-Dibromalkan anschließend mit einer starken Base zum Alkin **231** eliminiert werden würde.^[183] Die Synthese des chiralen Allylalkohols **232** würde analog zu Walsh et al. über eine Vinylzinkspezies erfolgen, die anschließend mit Benzaldehyd abgefangen würde. Die Stereoselektivität dieser Reaktion wird durch einen chiralen Liganden bestimmt, wobei Walsh et al. in drei Schritten aus Campher darstellbares $(-)\text{-3-exo-Morpholinoisoborneol}$ ($(-)\text{-MIB}$, **233**) von Nugent^[184] einsetzen.^[181] Durch Zugabe von Kaliumhydrid und Trichloracetonitril würde das Trichloracetimidat gebildet, welches in der Overman-Umlagerung unter Erhitzen zum Trichloracetamid **234** umgesetzt würde. Nach oxidativer Spaltung der allylischen Doppel-

[181] Y. K. Chen, A. E. Lurain, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12225-12231.

[182] a) D. Das, S. Pratihar, U. K. Roy, D. Mal, S. Roy, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4537-4542. b) C. L. Ricardo, X. Mo, J. A. McCubbin, D. G. Hall, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4218-4223.

[183] W. L. Collier, R. S. Macomber, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1367-1369.

[184] W. A. Nugent, *Chem. Commun.* **1999**, 1369-1370.

bindung z. B. mittels Ozonolyse in methanolischem NaOH würde direkt die Aminosäurevorstufe **235** erhalten, welche nach Abspaltung des Amidats gefolgt von einer Boc-Schützung und der *N*-Methylierung zum Tetramethyltryptophan **57** konvertiert werden sollte.^[181]

Diese Route erscheint fruchtbar, darbt jedoch an einigen schwierig zu realisierenden Stufen. Sowohl die im ersten Schritt erforderliche Dibromierung von Indol **177** und die ozonolytische Spaltung am Allylamin **234** würden in Konkurrenz zur Reaktion am Enaminsystem des Indols stehen, sodass dieses möglicherweise wieder nach der *tert*-Prenylierung zum Indolin **220** reduziert werden müsste. Außerdem müsste der chirale Ligand **233** zunächst dargestellt werden und die Synthese des Allylalkohols **232** in guter Stereoselektivität ablaufen, was zumindest bei Walsh et al. für sperrige Substituenten wie den bei Indol **231** vorliegenden gut möglich war.^[181] Schließlich wäre die Overman-Umlagerung ein thermischer Prozess mit Temperaturen von ca. 100 °C, was für eine potentielle Synthese eines diazirinylierten Tetramethyltryptophans wie **8** sehr nachteilig wäre. Durch den Erfolg der im Folgenden vorgestellten Organokatalyse-Route wurde die Overman-Route nicht mehr aktiv verfolgt.

3.1.4 Erfolgreiche Synthese mittels enantioselektiver Organokatalyse

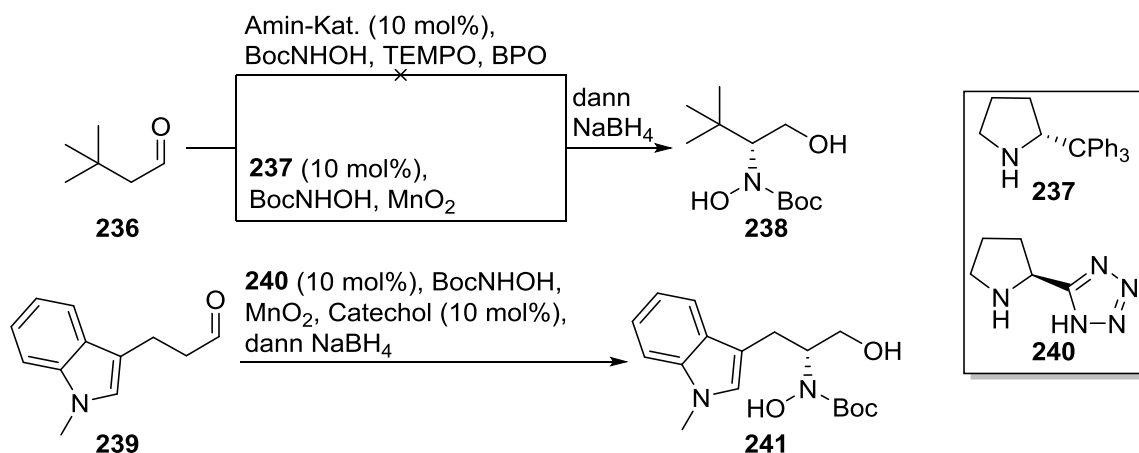
Nach den zunächst plausibel erscheinenden, dann aber von verschiedenen Problemen geplagten Ansätzen, die in den Kapiteln 3.1.1, 3.1.2 und 3.1.3 beschrieben sind, kam schließlich die Erleuchtung durch Lektüre einer Arbeit von Maruoka et al. Diese beschrieb die organokatalysierte Umsetzung von Aldehyden mit *N*-Boc- oder *N*-Cbz-Hydroxylamin, wobei nach Reduktion mit NaBH₄ in α -Position zum ursprünglichen Aldehyd hydroxyaminierte Alkohole erhalten wurden.^[185] Dabei wurden ein BINAP-basiertes, chirales Amin als Organokatalysator und eine Mischung aus TEMPO und Dibenzoylperoxid als Oxidans zur in-situ-Generierung der benötigten Nitrosospezies verwendet. Während die Ausbeuten und insbesondere *ee*-Werte gut bis exzellent waren, schien ein größerer sterischer Anspruch in β -Position zum Aldehyd ein Problem darzustellen. Für Substrate wie den einen *t*Bu-Substituenten tragenden Neohexylaldehyd (**236**) konnte keine Hydroxyaminierung beobachtet werden. Ein Jahr später gelang Maruoka et al. auch die Konversion dieses herausfordernden Substrats, indem (*R*)-2-Tritylpyrrolidin ((*R*)-**237**) als Organokatalysator und Mangandioxid (MnO₂) als Oxidans verwendet wurden. Dabei wurden eine akzeptable Ausbeute von 63% des hydroxyaminierten Produkts **238** und ein perfekter *ee* von 99% erhalten (Schema 71).^[186] In der Zwischenzeit wurde auch von Maji und Yamamoto eine Zuschrift veröffentlicht, die mit einem sehr ähnlichen System bestehend aus *N*-Boc- oder *N*-Cbz-Hydroxylamin, (*S*)-(-)-5-(2-Pyrrolidinyl)-1*H*-tetrazol ((*S*)-**240**) als Organokatalysator^[187] und MnO₂ ebenfalls die Hydroxyaminierung von Aldehyden beschrieben. Während diese zwar ebenso wie Maruoka et al. in ihrer ersten Arbeit Neohexylaldehyd (**236**) nicht umsetzen konnten, beschrieben sie jedoch die erfolgreiche Transformation des Aldehyds **239** mit einem 3-(1-Methylindolyl)-Substituenten in β -Position, bei der das hydroxyaminierte Produkt **241** in

[185] T. Kano, F. Shirozu, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18036-18039.

[186] T. Kano, F. Shirozu, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1530-1532.

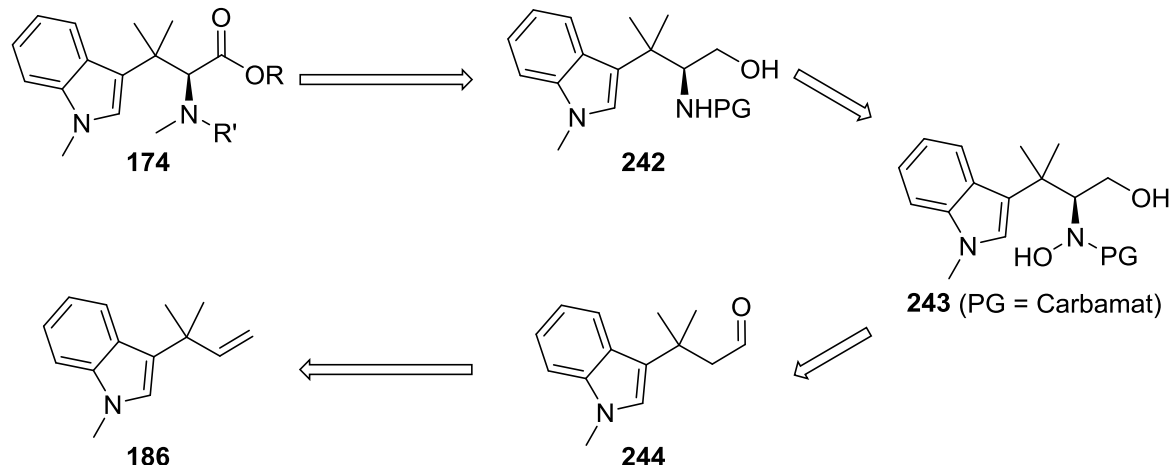
[187] a) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84-96.

58% Ausbeute und sehr guten 95% ee erhalten werden konnte. Der Schlüssel für eine hohe Enantioselektivität war hier die Zugabe von 10 mol% Catechol (Schema 71 unten).^[188]



Schema 71: Hydroxyaminierung von Maruoka et al. (oben) und Maji/Yamamoto (unten).^[185-188]

Da sowohl das *tert*-Butyl-^[186] als auch das *N*-Methylindolylsystem^[188] in β -Position zur Aldehydgruppe toleriert wurden, erschien die organokatalysierte Hydroxyaminierung als verheißungsvoller Weg, die Stickstofffunktionalisierung für Zielmolekül **174** zu erreichen. Tetramethyltryptophan **174** würde durch Oxidation und Methylierung des geschützten Aminoalkohols **242** erhalten, welcher durch eine N-O-Spaltung aus dem hydroxyaminierten Produkt **243** erreichbar wäre. Ausgangspunkt der Hydroxyaminierung wäre der Neopentylaldehyd **244**, der aus *tert*-Prenylindol **186** dargestellt werden sollte (Schema 72).^[119]



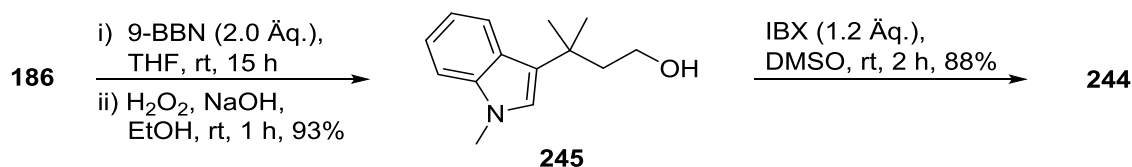
Schema 72: Retrosynthese des Zielmoleküls **174** über eine selektive Hydroxyaminierung.^[186]

Olefin **186** wurde zunächst mit 9-BBN hydroboriert und das Boran durch Behandlung mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ in den primären Alkohol **245** überführt (93%, Schema 73).^[189] Die Reaktion war auch mit dem Boran-Dimethylsulfid-Komplex möglich, lieferte hier jedoch eine schlechtere Ausbeute von 74% und eine geringe Menge des regioisomeren Produkts, während mit 9-BBN ausschließlich Alkohol **245** gebildet wurde. Mittels IBX-Oxidation wurde der Aldehyd **244** in

[188] B. Maji, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 8858-8861; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8714-8717.

[189] Z. Elkhayat, I. Safir, I. Castellote, P. Retailleau, S. Arseniyadis, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2219-2222.

guter Ausbeute von 88% erhalten. Dabei war es außerordentlich wichtig, bei der Aufarbeitung der Reaktion schnell vorzugehen. Nach Zugabe von Wasser zur Reaktionslösung unter Eiskühlung mussten die ausfallenden Feststoffe innerhalb von max. 10 Sekunden abfiltriert werden, da sonst eine schnelle Verfärbung der Lösung von gelb zu mauve auftrat und mehrere neue Zonen auf der DC-Karte detektiert wurden. Die Ausbeute sank dann nach Säulenchromatographie auf 42%.



Schema 73: Synthese des Aldehyds **244** als Edukt für die organokatalytische Umsetzung.

Nachdem Aldehyd **244** im Multigramm-Maßstab verfügbar war, konnte nun die Hydroxyaminierung angegangen werden. Dabei sollten die Bedingungen von Maruoka et al. getestet werden, da diese als einzige Neohexylaldehyd (**236**) umsetzen konnten^[186] und der sterische Einfluss der β,β -Dimethylierung als größer als der elektronische Einfluss des Indolsystems angenommen wurde.^[188] Der benötigte Organokatalysator 2-Tritylpyrrolidin (**237**) musste zunächst aus Pyrrolidin (**246**) in drei Stufen dargestellt werden (Schema 74).^[190] Bereits die erste Stufe, bei der Pyrrolidin (**246**) in das entsprechende Nitron umgewandelt werden sollte, stellte sich als kapriziös heraus, da das Edukt **246** und das Produkt flüchtig und gut wasserlöslich waren und somit große Verluste bei extraktiver Aufarbeitung auftraten. Eine Reihe von Methoden wurde evaluiert, wobei sich am Ende eine Selen-vermittelte Oxidation als am besten geeignet herausstellte.^[191] Dennoch konnte nach der Reaktion des Nitrons mit Triphenylmethan und *n*-BuLi das *N*-Hydroxy-2-tritylpyrrolidin nur in 14% Ausbeute über zwei Stufen erzeugt werden. Nach Hydrierung wurde *rac*-2-Tritylpyrrolidin (**237**, 92%) erhalten.^[190] Da zunächst überprüft werden sollte, ob die Hydroxyaminierung am Aldehyd **244** generell möglich wäre, wurde auf die Racematspaltung mit (*S*)-Äpfelsäure verzichtet, mit der die chirale Form (*S*)-**237** zugänglich gewesen wäre.^[190] Getestet wurde allerdings aufgrund der geringen Ausbeuten bei der Nitronsynthese ein einstufiger Prozess von Klumpp et al., bei dem der Katalysator (*S*)-**237** direkt aus der Behandlung von kommerziell erhältlichem (*S*)-(-)- α,α -Diphenylpyrrolidinmethanol mit Trifluormethansulfonsäure in Benzol zugänglich sein sollte.^[192] Dabei konnte jedoch das Produkt (*S*)-**237** nicht erhalten werden.

Die Hydroxyaminierung mit dem racemischen Katalysator *rac*-**237** (Schema 74) und frisch dargestelltem *N*-Boc-Hydroxylamin^[193] verlief nicht wie geplant. Größere Überschüsse an Hydroxylamin und MnO_2 (je 6 Äquivalente statt 2 Äquivalente^[186]) waren nötig und die Reaktion rührte sechs Tage bis zum per DC detektierten vollständigen Umsatz des Aldehyds **244**. Nach Reduktion des Produkts mit NaBH_4 und anschließender Säulenchromatographie wurden 16% eines Produkts mit der Masse (ESI^+) von $m/z = 371$ erhalten, was dem Natriumaddukt des

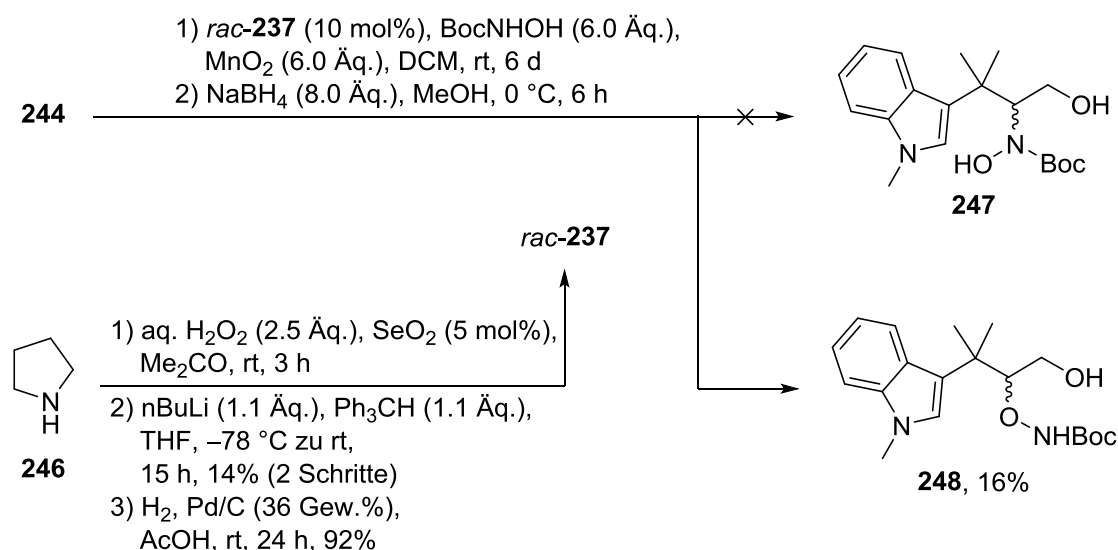
[190] T. Kano, H. Mii, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3450-3451.

[191] S.-I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-2386.

[192] D. A. Klumpp, S. L. Aguirre, G. V. Sanchez, Jr., S. J. de Leon, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2781-2784.

[193] M. A. Ali, X. Yao, H. Sun, H. Lu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1513-1516.

erwünschten Produkts **247** entsprochen hätte. Allerdings war ebenso die Bildung des aminooxylierten Regioisomers **248** denkbar. Weiterhin wurden 82% des Alkohols **245** erhalten, der vermutlich aus der NaBH₄-Reduktion des Edukts **244** entstanden war. Somit gingen nur 2% des Edukts **244** verloren.



Schema 74: Organokatalysierte Umsetzung des Aldehyds **244** mit *N*-Boc-Hydroxylamin nach Maruoka et al.^[186]

Aufschluss über den regiochemischen Verlauf der Reaktion sollte die N-O-Spaltung geben, bei der bei Vorliegen des Produkts **247** der geschützte Aminoalkohol **242** und bei Vorliegen der Verbindung **248** das bekannte Diol **187** (Schema 48) erhalten werden würde. Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurde eine Vielzahl von Methoden getestet, von denen jedoch keine zur N-O-Spaltung führte. Bei den Einträgen 1-5^[185,194] wurde nur das Edukt reisoliert, während die Behandlung mit Zn/Säure^[195] oder Mo(CO)₆^[186] zur Zersetzung des Edukts führten. Lediglich bei der Umsetzung des Edukts mit CuSO₄-Pentahydrat bei 0 °C (Eintrag 6) war ein recht selektiver Umsatz zu beobachten. Die per DC-MS erhaltene Masse sprach dafür, dass Diol **187** entstanden war, jedoch konnte das Produkt nach Aufarbeitung nicht isoliert werden.

Der erste Verdacht, dass bei der organokatalysierten Umsetzung von Aldehyd **244** tatsächlich eine Aminooxylierung stattgefunden hatte, wurde durch 1D- und 2D-NMR-Experimente erhärtet. Im ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) erschien das Signal für das neu funktionalisierte Kohlenstoffatom bei 97.5 ppm. Maruoka et al. hatten das entsprechende Kohlenstoffatom für die Funktionalisierung von Neohexylaldehyd (**236**) bei 98.9 ppm detektiert, aber keine weitere 2D-NMR-Zuordnung vorgenommen oder durch eine N-O-Spaltung die Hydroxyaminierung nachgewiesen. Die hohe chemische Verschiebung ließ jedoch auf das Vorliegen des aminooxylierten Produkts **248** schließen, insbesondere weil auch bei Maruoka et al. außer beim Neohexylsystem das neu funktionalisierte Kohlenstoffatom bei 60-66 ppm lag.^[186]

[194] a) P. G. Mattingly, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 410-415. b) C. Cesario, L. P. Tardibono, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 448-451. c) X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5147-5150. d) N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6038-6039.

[195] M. Movassaghi, M. Tjandra, J. Qi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9648-9650.

Eindeutig stellte sich der Sachverhalt im $^1\text{H},^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektrum dar. Dort war das neu eingeführte Stickstoffatom als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^1J_{\text{NH}} = 92$ Hz aufgespalten, was eindeutig eine NH-Funktionalität anzeigte, die nur im aminooxylierten Produkt **248** enthalten sein konnte. Somit war die Hydroxyaminierung nach Maruokas Methode für die Synthese des Zielmoleküls **174** keine vernünftige Option. Ob Maruoka et al. wirklich den hydroxyaminierten Neohexylalkohol **238** dargestellt hatten, erschien zumindest fragwürdig.

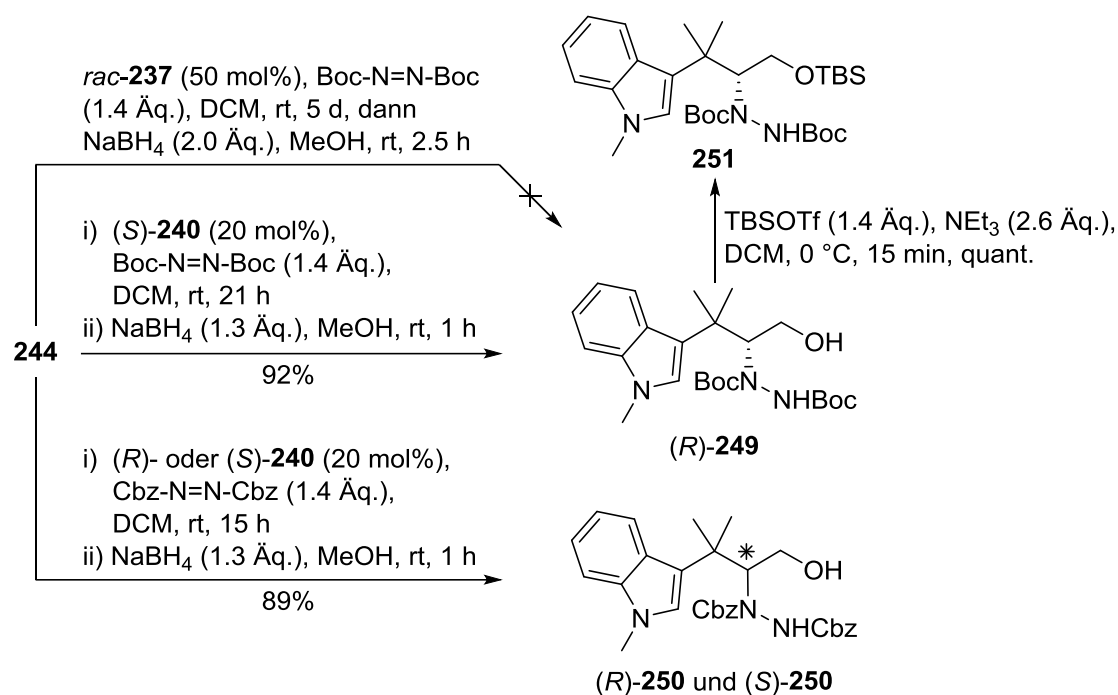
Tabelle 8: Erfolgreiche Versuche zur N-O-Spaltung am aminooxylierten Produkt **248**.

Reagenzien und Temperatur	Lösungsmittel	Reaktionsdauer
H_2 , Pd/C (25 Gew.%), rt	MeOH	40 h
TiCl_3 (20% in HCl, 3.6 Äq.), NaOAc (3.0 Äq.), rt	MeOH/ H_2O	72 h
Cp_2TiCl_2 (2.5 Äq.), Zn (5.0 Äq.), -40°C nach rt	THF/MeOH	16 h
SmI_2 (8 Äq.), H_2O (8 Äq.), rt	THF	2 h
CuSO_4 wasserfrei (0.3 Äq.), 0°C nach rt	MeOH	16 h
$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (0.3 Äq.), 0°C	MeOH	90 min ^[a]
Zn (2.0 Äq.), 2 M HCl, rt	EtOH/HOAc	21 d
$\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1.25 Äq.), rf., dann rt	MeCN/ H_2O	3 d

[a] Die Masse des Natriumaddukts von Diol **187** wurde im ESI^+ detektiert; Diol **187** konnte jedoch nach Aufarbeitung nicht isoliert werden.

Wenngleich die organokatalysierte Hydroxyaminierung des Aldehyds **244** nicht wie gewünscht funktioniert hatte, zeigte sich jedoch, dass eine α -Funktionalisierung der Neopentylposition mit sterisch anspruchsvolleren Gruppen prinzipiell möglich war. Dies stellte einen entscheidenden Fortschritt im Vergleich zu den bisherigen Routen dar, bei denen dort maximal eine Hydroxygruppe eingeführt werden konnte (*vide supra*). Den Mechanismus der Enamin-Organokatalyse auszunutzen und gleichzeitig das Problem einer N,O-Selektivität zu vermeiden war daher angezeigt. Die Lösung dieses Problems wurde in der Umsetzung des Aldehyds **244** mit symmetrischen Azodicarboxylaten, also formal einer α -Hydrazinierung des Edukts **244**, vermutet.^[196] Wie in Schema 75 dargestellt, führte dieser Ansatz zum Erfolg und zur erstmaligen Einführung der korrekten Dekoration am *tert*-Prenylsystem. Als geeignete Azodicarboxylate erwiesen sich Di-*tert*-butylazodicarboxylat (DTBAD) und Dibenzylazodicarboxylat (DBAD), da bei den gebildeten Hydrazindicarboxylaten **249** und **250** mit der Boc- und Cbz-Schutzgruppe leicht abspaltbare Schutzgruppen vorhanden waren. Mit dem Tetrazolkatalysator **240** wurden mit beiden Azodicarboxylaten exzellente Ausbeuten erhalten (92% für Boc-Derivat **249** und 89% für Cbz-Derivat **250**). Das Boc-Derivat **249** wurde außerdem in das TBS-geschützte Produkt **251** in quantitativer Ausbeute überführt.

[196] A. Shigenaga, J. Yamamoto, N. Nishioka, A. Otaka, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7367-7372.



Schema 75: Enantioselektive α -Hydrazinierung zur Synthese der Alkohole **249**, **250** und **251**.

Die beiden Hydrazindicarboxylate **249** und **250** waren kristalline, farblose Feststoffe, die sowohl durch Säulenchromatographie als auch durch Umkristallisation gut aufzureinigen waren. Bei größeren Ansätzen mit über 2 g der Produkte **249** oder **250** war eine Umkristallisation vorteilhafter, da sich beide Verbindungen als schwer löslich in den meisten flüchtigen organischen Lösungsmitteln herausstellten und sonst in der Chromatographiesäule ausfielen. Am besten zum Lösen geeignet waren Dichlormethan bzw. mit Abstrichen Ethylacetat. In Wasser und/oder Methanol waren die Produkte hingegen unlöslich, sodass auf dieser Stufe auf eine chirale RP-HPLC-Analyse zur Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse der Hydrazinierung verzichtet wurde. Erfreulicherweise gelang jedoch das Züchten eines Einkristalls des (R)-Boc-Derivats (R)-**249**, sodass mittels Röntgenstrukturanalyse die in Abbildung 18 visualisierte Struktur gelöst werden konnte. Wie zu erkennen ist, stabilisiert sich das Hydrazin durch Ausbilden einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Hydroxid-Wasserstoffatom und dem Carbonylsauerstoffatom der äußeren Boc-Gruppe, sodass ein achtgliedriger Ring gebildet wird. Dieser Ring scheint auch in Lösung gebildet zu werden, da die Signale im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum in CDCl₃ trotz des Vorliegens zweier Rotamere sehr scharf sind und das OH-Proton ungewöhnlich stark entschirmt wird. Beim Hauptrotamer wird das Hydroxid-Proton bei 4.40 ppm detektiert, während die OH-Protonen beim vergleichbaren Diol **187** bei 1.99 bzw. 1.89 ppm gemessen werden. Dies spricht stark für die im Kristall beobachtete Assoziation des Hydroxid-Protons mit dem Carbonylsauerstoffatom. Das Signal ist als Dublett von Dubletts mit Kopplungskonstanten von ³J_{H,H} = 11.7 und 3.1 Hz aufgespalten, was nach der Karplus-Beziehung für die in Abbildung 18 gezeigte *gauche*- und Antiperiplanar-Anordnung der vicinalen Protonen spricht.^[197]

[197] M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870-2871.

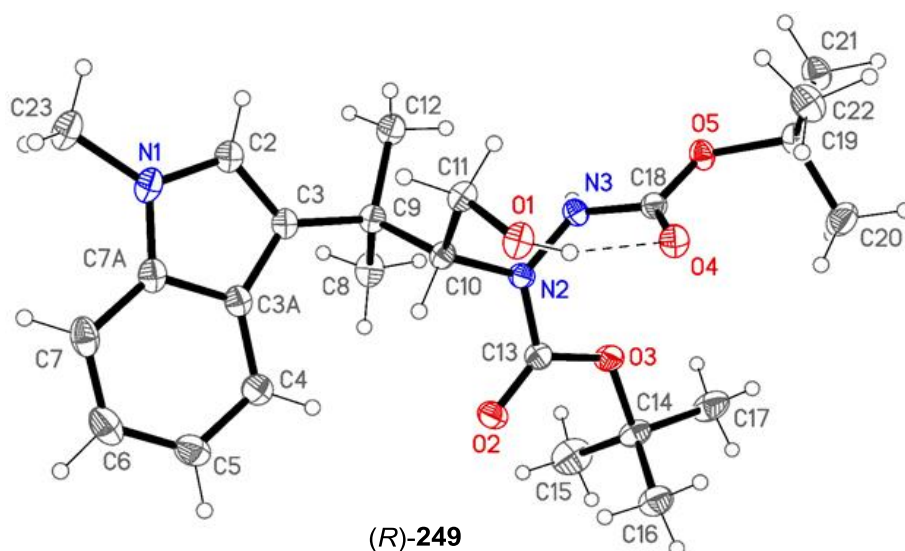


Abbildung 18: Röntgenkristallstruktur des (R)-Boc-Hydrazindicarboxylats (R)-**249**.^[198]

Für die avisierte Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) musste das Stereozentrum in (S)-Konfiguration eingeführt werden. Der Grund, warum Boc-Derivat **249** ausschließlich und auch Cbz-Derivat **250** zunächst in (R)-Konfiguration dargestellt wurden, liegt darin, dass dafür der (S)-Tetrazolkatalysator (S)-**240** benötigt wurde, welcher im Unterschied zur (R)-Form kommerziell erhältlich war. Für die Synthese des (S)-Cbz-Derivats (S)-**250** wurde folglich zunächst der (R)-Tetrazolkatalysator (R)-**240** nach der optimierten Vorschrift von Ley et al. in vier Stufen ausgehend von Cbz-D-Pro-OH dargestellt.^[199]

Wie in Schema 75 zu erkennen ist, konnte interessanterweise bei Verwendung des Tritylkatalysators **237** überhaupt kein Produkt **249** erhalten werden. An dieser Stelle bietet sich daher eine kurze Betrachtung der beiden Hauptmechanismen der Enamin-Organokatalyse an. Seit der Entdeckung der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion in den 1970er Jahren als erster Prolin-katalysierter Reaktion^[200] wurden Prolin und verschiedene Derivate für die organokatalysierte Umsetzung in einer Vielzahl von Reaktionen benutzt, wobei die Prolin-katalysierte α -Hydrazinierung von Aldehyden mit Azodicarboxylaten im Jahr 2002 unabhängig voneinander von List und Jørgensen et al. beschrieben wurde.^[201] Die seitdem entwickelten, Prolin-basierten Organokatalysatoren lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen. Prolin und ähnliche Derivate mit azidem Proton wie auch der für die Synthese von Hydrazindicarboxylat **249** verwendete Tetrazolkatalysator **240**^[187] kontrollieren den stereochemischen Verlauf durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Elektrophil, sodass dieses von der

[198] Kristallographische Daten des Hydrazins (R)-**249** (CCDC-1554937): s. Anhang.

[199] V. Aureggi, V. Franckevičius, M. O. Kitching, S. V. Ley, D. A. Longbottom, A. J. Oelke, G. Sedelmeier, *Org. Synth.* **2008**, 85, 72-87.

[200] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492-493; *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.* **1971**, 10, 496-497. b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

[201] a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1868-1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1790-1793. b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5656-5657.

Re-Seite eintritt (Houk-List-Modell^[202]). Derivate wie die von Jørgensen et al. popularisierten (OTMS)-Prolinokatalysatoren^[203] oder der von Maruoka et al. verwendete Tritylkatalysator **237**^[186] schirmen hingegen eine Seite des intermediär gebildeten Enamins durch den sterischen Effekt des Pyrrolidinsubstituenten ab, sodass das Elektrophil in diesen Fällen von der Si-Seite des Enamins **252** eintritt (Abbildung 19).^[204]

Da die bei der α -Hydrazinierung verwendeten Azodicarboxylate mit der Azogruppe über zwei potentiell gut über Wasserstoffbrücken koordinierbare Stickstoffatome verfügen, bietet sich in diesen Fällen ein Wasserstoffbrücken-ausbildender Katalysator an. Für die nach Enaminbildung einsetzende Koordinierung der Azoverbindung an das Enamin kann nach Houk et al. analog zur Oxyaminierung mit Prolin ein Übergangszustand **253** angenommen werden, bei dem der Angriff der Enamin-Doppelbindung am einen Stickstoffatom gleichzeitig zum Protonentransfer vom aziden Wasserstoffatom des Katalysators an das zweite Stickstoffatom abläuft.^[205] Computerchemische Studien zum mechanistischen Ablauf der Prolin-katalysierten Hydrazinierung von Blackmond et al. zeigen für das Produkt-Prolin-Addukt **254** eine dreifache Interaktion mittels Wasserstoffbrücken, durch die das für die Enaminbildung wichtige freie Elektronenpaar des Prolin-Stickstoffatoms „nackt“ vorliegt und es zu einer Beschleunigung der Reaktion durch den nun erleichterten Angriff des nächsten Aldehydmoleküls unter Abspaltung des Produkts **249** kommt (Abbildung 19).^[206]

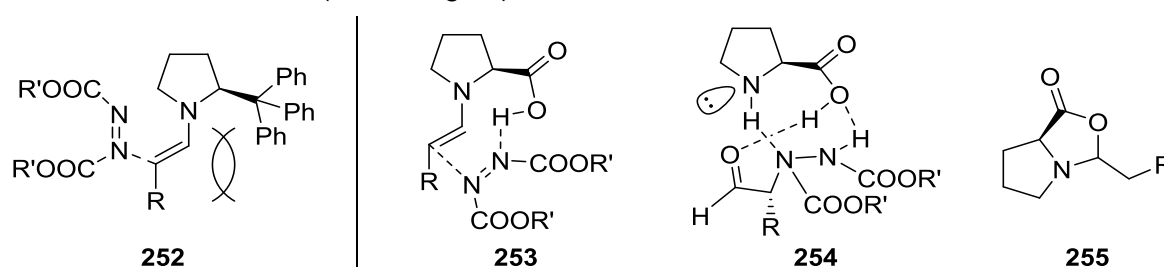


Abbildung 19: Mechanistische Überlegungen zur α -Hydrazinierung. Links: Modell für Prolin-basierte Organokatalysatoren mit sterischem Effekt. Rechts: Modelle für Wasserstoffbrücken-bildende, Prolin-basierte Organokatalysatoren sowie Oxazolidinon-Nebenprodukt bei Verwendung von Prolin.^[202,204-207]

Diese Ergebnisse gelten prinzipiell auch für den Tetrazolkatalysator **240**, dessen azides Tetrazol-Proton einen ähnlichen pK_a -Wert wie das Carboxyl-Proton des Prolins aufweist. Im Vergleich zu Prolin hat Tetrazol **240** allerdings zwei entscheidende Vorteile. Zum einen ist es deutlich besser in organischen Lösungsmitteln löslich, sodass die Reaktion z. B. wie hier angewendet auch in DCM durchgeführt werden kann und der Katalysator nicht durch Ausfallen aus der Lösung inaktiviert wird. Außerdem wird die Bildung von Oxazolidinon **255**, die sonst

[202] S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475-2479.

[203] J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjaersgard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296-18304.

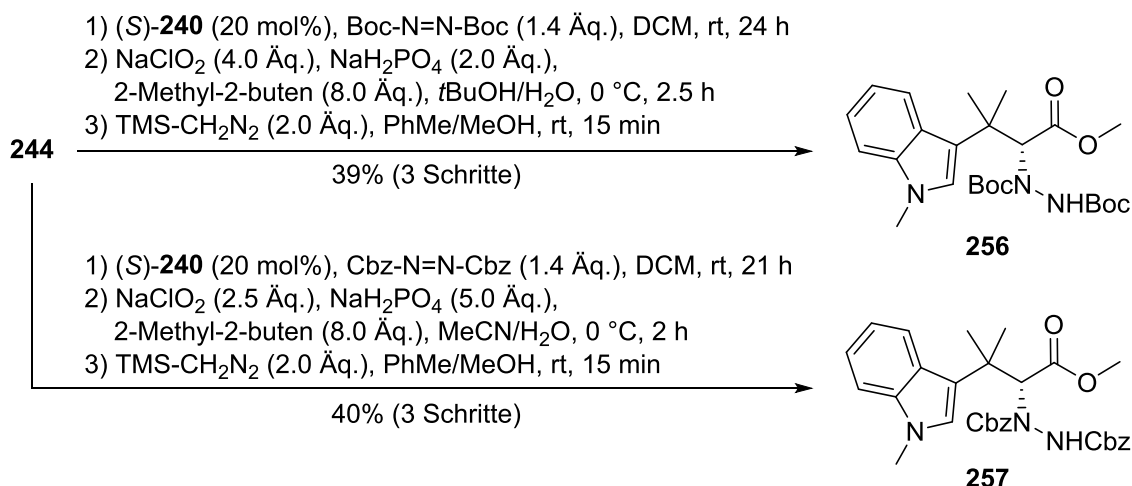
[204] M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649.

[205] P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13912-13913.

[206] H. Iwamura, D. H. Wells Jr., S. P. Mathew, M. Klusmann, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16312-16313.

häufig bei den Prolin-Varianten auftritt und je nach Substrat und Elektrophil teils dramatischen Einfluss auf Selektivität und Reaktionsgeschwindigkeit hat, unmöglich gemacht.^[204] Der Tritylkatalysator **237** verfügt hingegen über keine Wasserstoffbrücken ausbildenden, aziden Protonen und kann somit die Reaktion nicht in der in Abbildung 19 gezeigten Art beschleunigen. Mayr et al. fanden außerdem, dass die Tritylgruppe am Pyrrolidin-Enamin dessen Nukleophilie um den Faktor 26 im Vergleich zum unsubstituierten Enamin durch negative Hyperkonjugation senkt.^[207] Diese Überlegungen bieten eine plausible Erklärung für die in Schema 75 beschriebenen Resultate.

Die ähnlich wie bei der versuchten Hydroxyaminierung vorgenommene direkte Reduktion der α -Hydrazinoaldehyde zu den Alkoholen **249** und **250**, die in der bereits von Jørgensen et al. beschriebenen Epimerisierungstendenz der Aldehyde^[201a] begründet liegt, war nicht die einzige Transformation, die zu stabilen Produkten führte. Wie in Schema 76 zu sehen ist, konnten die Hydrazinoaldehyde auch in einer zweistufigen Folgesequenz zunächst unter Lindgren-Pinnick-Bedingungen oxidiert und anschließend die freien Hydrazinocarbonsäuren durch Behandlung mit TMS-Diazomethan in die Methylester **256** und **257** überführt werden.^[208] Die Ausbeuten von 39% (Boc-Derivat **256**) bzw. 40% (Cbz-Derivat **257**) sind als medioker zu bezeichnen, wurden jedoch nach je einmaliger Durchführung nicht weiter optimiert. Der Flaschenhals in diesen Fällen war die Lindgren-Pinnick-Oxidation. Hier wurde die Bildung eines Nebenprodukts mittels DC beobachtet, welches eine Massendifferenz von $[m/z + 14]$ zur erwarteten Carbonsäure aufwies. Da zu diesem Zeitpunkt der Synthese noch nicht die später für die Lindgren-Pinnick-Oxidation eingesetzten, optimierten Bedingungen bekannt waren (s. u.), könnte durch Anwendung derselben die Ausbeute der in Schema 76 gezeigten Sequenz wahrscheinlich gesteigert werden.



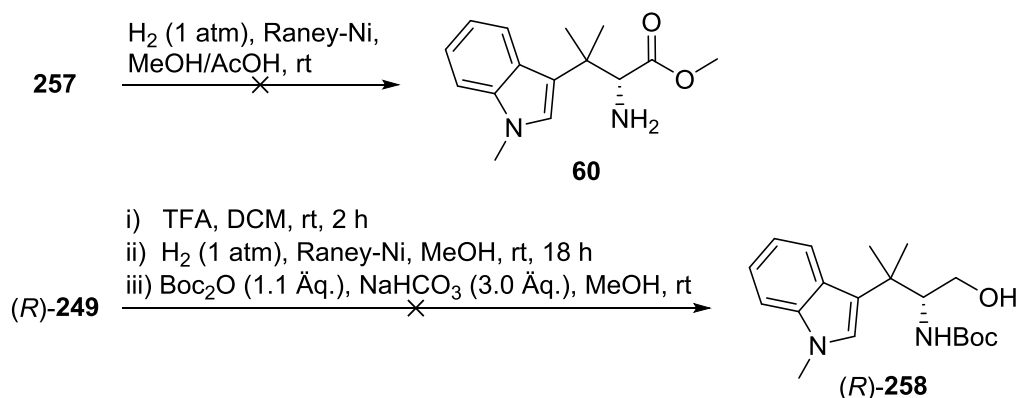
Schema 76: Zugang zu den Aminosäurevorstufen **256** und **257** in einer dreistufigen Sequenz.

[207] H. Erdmann, F. An, P. Mayer, A. R. Ofial, S. Lakhdar, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14263-14269.

[208] J. T. Suri, D. D. Steiner, C. F. Barbas, III, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3885-3888.

Nun galt es, die erhaltenen Hydrazindicarboxylate über eine N-N-Spaltung in die entsprechenden Aminoalkohole zu überführen. Wie sich herausstellte, war diese Transformation allerdings alles andere als trivial. Schema 77 zeigt die ersten Ansätze zur N-N-Spaltung ausgehend von Cbz-Methylester **257** und Boc-Alkohol **249**. Die meisten bekannten Methoden beruhen auf reduktiven Prozessen und der Methylester **257** schien ein besonders gut geeignetes Substrat zu sein, da sowohl die Cbz-Schutzgruppen als auch die N-N-Bindung mit Raney-Nickel hydrogenolytisch entfernt werden könnten.^[209] Der so erhaltene Methylester **60** hätte nur noch *N*-methyliert werden müssen. Allerdings konnte kein Umsatz des α -Hydrazinoesters **257** beobachtet werden. Auch eine aufgrund der Unlöslichkeit des Katalysators im Lösungsmittel getestete Ultraschallbehandlung der Suspension blieb erfolglos.

Als nächstes wurde die N-N-Spaltung mittels Raney-Nickel am Boc-Alkohol **249** untersucht, der zunächst mittels TFA/DCM in das ungeschützte Hydrazin überführt werden musste.^[209a] Dieser Schritt lief laut DC-MS noch sauber ab, und das Natriumaddukt des freien Hydrazins wurde in der einzigen neu gebildeten Zone detektiert. Auf eine Aufarbeitung des sehr polaren Produkts wurde verzichtet und das rohe Hydrazin direkt nach Entfernen des TFA/DCM-Gemisches erneut mit Wasserstoff und Raney-Nickel umgesetzt (Schema 77). Nach 18 h Reaktionszeit konnte tatsächlich per DC-MS die Bildung des Produkts ($m/z = [255]^+$ als Natriumaddukt) detektiert werden. Allerdings erschienen noch fünf weitere Zonen auf der DC-Karte, die alle nicht zum Produkt passten. Trotzdem wurde das Gemisch aufgearbeitet und dann mit Boc_2O und NaHCO_3 umgesetzt. Danach war das Aminoalkohol-Zwischenprodukt auf der DC-Karte verschwunden, allerdings auch der potentiell gebildete Boc-Aminoalkohol **258** kaum zu detektieren. Stattdessen waren nun insgesamt ca. 10 Zonen zu erkennen, von denen eine der schwächsten die gesuchte Masse von $m/z = [355]^+$ (Natriumaddukt von **258**) aufwies. Wenngleich der Beweis erbracht worden war, dass die N-N-Spaltung so generell möglich wäre, wurde dieser Weg aufgrund der mangelnden Selektivität nicht weiter verfolgt.

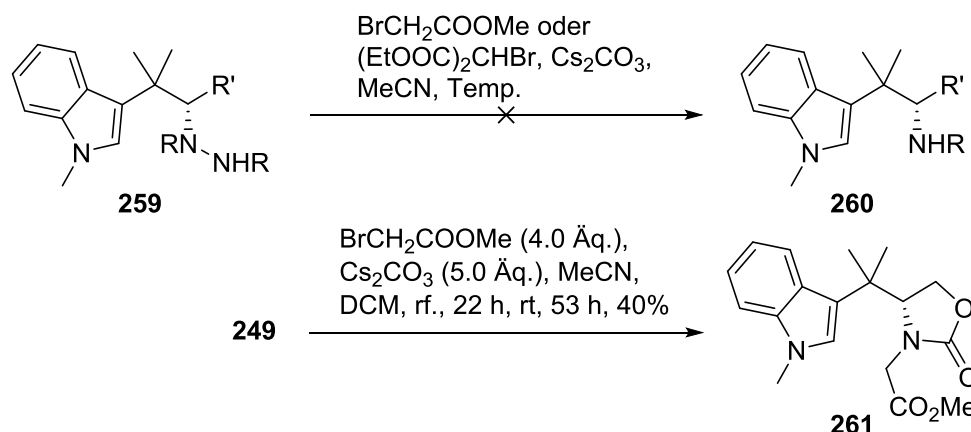


Schema 77: Versuchte hydrogenolytische N-N-Spaltung mit Raney-Nickel.

Fruchtbarer erschien eine neue Methode von Magnus et al., denen die N-N-Spaltung von Hydrazindicarboxylaten über einen nicht-reduktiven Weg gelang. Magnus et al. alkylierten zunächst das terminale Stickstoffatom mit Bromessigsäuremethyl- oder -ethylester und einer

[209] a) F. Menard, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2115-2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2085-2088. b) R. Petakamsetty, R. P. Das, R. Ramapanicker, *Tetrahedron* **2014**, 70, 9554-9563.

Base. Anschließend lief unter Erwärmen eine E1cb-Eliminierung zum geschützten Aminoalkohol ab. Durch Modifikationen konnte der Prozess auch einstufig ohne Isolierung des Alkylierungsprodukts geführt werden.^[210] Diese Ergebnisse erschienen verlockend, da auch die jeweilige Schutzgruppe bei Magnus' Methode nicht abgespalten wurde. So wäre eine auf die N-N-Spaltung folgende N-Methylierung einfacher möglich. Die gewünschte N-N-Spaltung der Hydrazinvorläufer **259** konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden (Schema 78). Einige der Reaktionsbedingungen, die für die Umsetzung geprüft wurden, sind in Tabelle 9 aufgelistet. Wie zu erkennen ist, wurde alle drei Boc-Derivate aus der Hydrazinierung sowie der Cbz-Alkohol **250** Magnus' Bedingungen bzw. einer Modifikation von Hunter et al. unterworfen. Bei dieser wurden statt der Bromessigsäureester Brommalonsäureester eingesetzt, was die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur ermöglichen sollte.^[211]



Schema 78: N-N-Spaltung nach Magnus et al.^[210] generiert nur Oxazolidinon **261** als Produkt.

Weder mit den Bromessigsäurederivaten (Einträge 4 und 5) noch mit den Malonsäurederivaten (Einträge 1 bis 3) konnte bei Raumtemperatur oder Erhitzen eine Produktbildung nachgewiesen werden. Stattdessen trat bei Raumtemperatur eine langsame und bei Erhitzen eine schnellere Zersetzung der Alkylierungsreagenzien ein, wie sich mittels DC-MS verfolgen ließ. Einzig beim Erhitzen unter Mikrowellenbedingungen (Eintrag 5) wurde ein minimaler Umsatz zum Produkt beobachtet, der allerdings von der Bildung zahlreicher Nebenprodukte begleitet war. Ein zentrales Problem aller Ansätze war, dass alle Edukte **259** im von Magnus et al. verwendeten Lösungsmittel Acetonitril unlöslich waren und so ein heterogenes Reaktionsmedium resultierte. Zwar konnte das Edukt durch Zugabe von etwas Dichlormethan gelöst werden, allerdings verdampfte dieses bei den langen Reaktionszeiten schnell und begünstigte möglicherweise auch die Zersetzung der Bromsäureester.

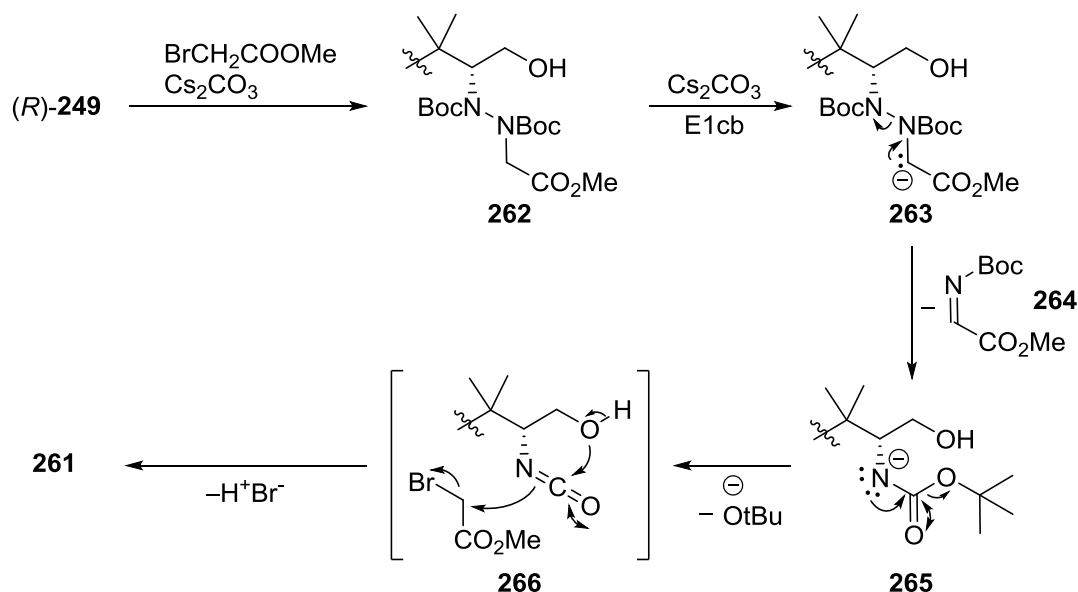
[210] a) P. Magnus, N. Garizi, K. A. Seibert, A. Ornholt, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5646-5648. b) P. Magnus, A. J. Brozell, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3952-3954. c) Z. Dai, T. K. Green, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7778-7784.

[211] J. Ferreira, S. C. M. Rees-Jones, V. Ramaotsoa, A. Msutu, R. Hunter, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1545-1549.

Tabelle 9: Erfolgreiche Umsetzung verschiedener Substrate nach Magnus' Methode.^[210,211]

R aus 259	R' aus 259	Bromid [Äq.]	Cs ₂ CO ₃ [Äq.]	Reaktionsbedingungen
Boc	CH ₂ OH	(EtOOC) ₂ CHBr (4.0)	5.0	rt, 5 d
Boc	CH ₂ OTBS	(EtOOC) ₂ CHBr (2.0)	2.5	rt, 48 h
Boc	COOMe	(EtOOC) ₂ CHBr (2.0)	2.5	rt, 27 h, rf., 6.5 h
Cbz	CH ₂ OH	BrCH ₂ COOMe (2.5)	3.0	50 °C, 16 h, rf., 10 h
Cbz	CH ₂ OH	BrCH ₂ COOMe (2.5)	3.0	MW, 500 W, 100 °C, 2 h

Ein interessantes Produkt konnte bei der Umsetzung des Boc-Hydrazindicarboxylats **249** nach Magnus' Originalbedingungen^[210a] isoliert werden. Statt des erwarteten Boc-Aminoalkohols **258** wurde nach langem Erhitzen das Oxazolidinon **261** in 40% Ausbeute erhalten. Die Bildung dieses auf den ersten Blick unerwarteten Produkts könnte nach Schema 79 ablaufen.

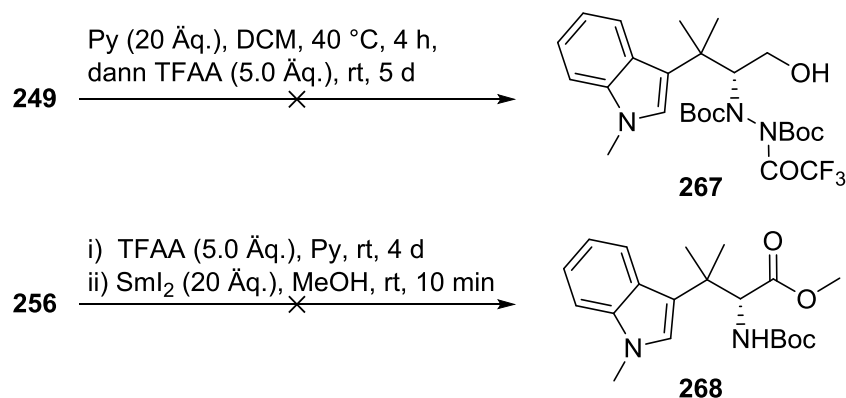
Schema 79: Mögliche Bildung des Oxazolidinons **261** über eine Isocyanat-Zwischenstufe.^[212]

Da Oxazolidinon **261** nur noch ein Stickstoffatom im aliphatischen Teil enthält, müssen die nach Magnus et al. ablaufenden Reaktionen zur N-N-Spaltung beim Erhitzen zunächst stattgefunden haben. Im ersten Schritt wurde folglich Hydrazindicarboxylat **249** alkyliert und anschließend erfolgte die Einleitung der E1cb-Eliminierung durch Deprotonierung der Methylengruppe in α -Stellung zum Methylester von **262**, wobei Verbindung **263** entstand. Diese eliminierte unter Abspaltung des Imins **264**, welches von der Base abgefangen wurde,^[210a] zum deprotonierten Carbamat **265**. Intermediat **265** sollte sich eigentlich unter Abstraktion eines Protons z. B. von noch vorhandenem Bromessigsäuremethylester zum Boc-Aminoalkohol **258** umsetzen. Allerdings ist als Konkurrenz dazu auch denkbar, dass unter Abspaltung des relativ stabilen *tert*-Butoxids ein Isocyanat **266** gebildet wird, welches auch von Tom et al. als Intermediat ihrer baseninduzierten Boc-Entschützung vermutet wurde.^[212] Da sich in vicinaler Position eine Hydroxygruppe befindet, würde sofort der nukleophile Angriff des Hydroxy-Sauerstoffatoms am Kohlenstoffatom des Isocyanats erfolgen. Nach Auflösen und Neubildung der Carbonylbindung und Abspaltung des Hydroxyprotons würde ein

[212] N. J. Tom, W. M. Simon, H. N. Frost, M. Ewing, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 905-906.

nukleophiler Angriff ausgehend von der C=N-Bindung des ehemaligen Isocyanats an einem Molekül Bromessigsäuremethylester zur Bildung des Oxazolidinons **261** führen. Dessen Vorliegen wurde mittels NMR-Experimenten und dem Vergleich der ^{13}C -NMR-Verschiebungen mit denen analoger Systeme gesichert.^[213]

Eine weitere, häufig verwendete Möglichkeit ist die der N-N-Spaltung mittels Samariumdiodid (SmI_2). SmI_2 ist als Ein-Elektronen-Überträger in der Lage, sowohl radikalische als auch anionische Intermediate zu generieren und kann für eine Vielzahl von chemischen Transformationen, auch in der Naturstoffsynthese, genutzt werden.^[214] Die N-N-Spaltung von Hydrazinen läuft gewöhnlich nur sehr langsam oder gar nicht ab und wird meist erst durch Trifluoracetylierung eines der Stickstoffatome möglich, wodurch die N-N-Bindung geschwächt wird.^[215] Erste Versuche, Hydrazin **249** zu trifluoracetylieren, waren jedoch nicht erfolgreich. Besser gelang dies mit dem Methylester **256**, der zumindest laut DC vollständig in der Trifluoracetylierung umgesetzt wurde, wobei laut DC-MS-Analyse ein Gemisch aus mono- und diacyliertem Produkt gebildet wurde. Dieses musste nun mit SmI_2 umgesetzt werden. Allerdings war das frisch erworbene Samarium, aus dem das Reagenz SmI_2 durch Iodzugabe gebildet werden sollte, unreaktiv und auch keine der von Procter et al. diskutierten Methoden zu dessen Aktivierung war erfolgreich.^[216] Um möglichst reproduzierbare und störquellenfreie Bedingungen zu realisieren, wurde daher ungeöffnete, kommerziell erworbene SmI_2 -Lösung (0.1 M in THF) verwendet und die Umsetzung mit dem Trifluoracetat in einer Glovebox durchgeführt. Als Additiv wurde statt des karzinogenen HMPA Methanol verwendet, welches für N-N-Spaltungen sogar noch bessere Ausbeuten erlauben sollte.^[215b] Die Reaktionslösung wurde in der Glovebox mit SmI_2 -Lösung „titriert“, bis deren blaue Farbe im Reaktionsgefäß nicht mehr verschwand, und anschließend noch 10 min weiter gerührt. Nach Aufarbeitung konnte jedoch kein Produkt **268** isoliert werden (Schema 80).



Schema 80: Samariumdiodid-Variante für die N-N-Spaltung.

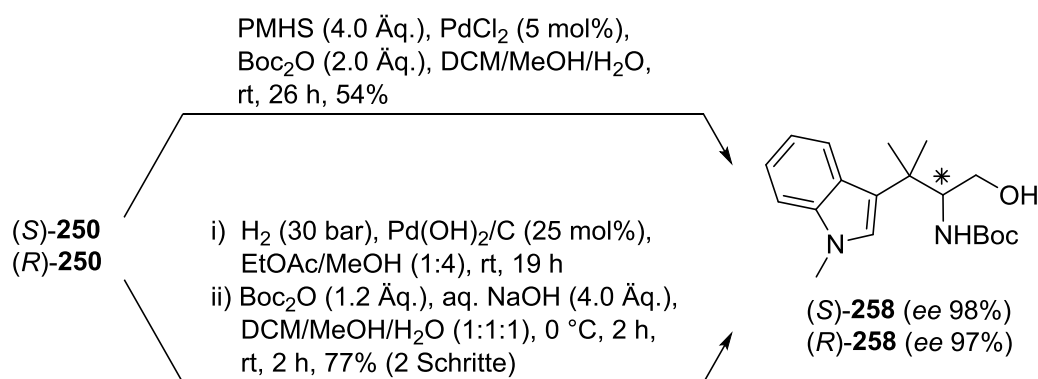
[213] D. I. MaGee, E. Godineau, P. D. Thornton, M. A. Walters, D. J. Sponholtz, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3667-3680.

[214] K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 7276-7301; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7140-7165.

[215] a) L. Horner, M. Jordan, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1505-1517. b) H. Ding, G. K. Friestad, *Org. Lett.* **2004**, 6, 637-640.

[216] M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3049-3059.

Nachdem die Magnus- und Sml_2 -Varianten erfolglos geblieben waren, rückten schließlich wieder hydrogenolytische Verfahren in den Fokus. Eine Route von Sudalai et al. erschien besonders geeignet, bei der ähnliche Hydrazinoalkohole wie das durch Organokatalyse erhaltene Produkt **250** selektiv in einer Stufe zu den Boc-geschützten Aminoalkoholen umgesetzt worden waren. Statt Wasserstoff kam Polymethylhydrosiloxan (PMHS) zum Einsatz. Die Reaktion konnte erstaunlicherweise direkt mit Boc_2O in der Reaktionssuspension durchgeführt werden und erforderte so keine weitere Aufarbeitung vor der Boc-Schützung.^[217] Tatsächlich konnten beim ersten Testversuch nach Sudalais Methode bei 6.9 mg eingesetztem Edukt **250** 2.4 mg des ersehnten Boc-Aminoalkohols **258** erhalten werden, was einer Ausbeute von 54% entsprach (Schema 81). Nach vielen erfolglosen Versuchen schien eine geeignete Methode für die N-N-Spaltung gefunden worden zu sein.



Schema 81: Erfolgreiche N-N-Spaltung zur Generierung des Boc-Aminoalkohols **258**.

Wie Tabelle 10 zeigt, war die Reaktion jedoch nicht zuverlässig. Nachdem ein Scale-up unter den bei Eintrag 1 gezeigten Bedingungen erfolglos war und kein Produkt **258** mehr entstand, wurden als Parameter die Lösungsmittel (Einträge 2-8), Hydridquellen (Einträge 9+10) und Katalysatoren (Einträge 11-16) variiert. Wie zu sehen ist, führte keine Variante zu einem entscheidenden Erfolg, wenngleich sich einige Schlüsse aus den Resultaten ziehen ließen. Häufig war der Umsatz gering, weil die Reaktion, die drei hydrogenolytische Spaltungen erforderte, auf einem Zwischenschritt stehen blieb. Mittels DC-MS wurden sowohl das einfach Cbz-entschützte Produkt **269** als auch teils das zweifach entschützte, freie Hydrazin **270** detektiert (Schema 82). Auffällig war, dass ein höherer DCM-Anteil im Lösungsmittel vorteilhaft war, während sich Wasser störend auswirkte. Da, wie oben erwähnt, Edukt **250** praktisch nur in DCM gut löslich war, schien eine gute Solvation des Hydrazins **250** ein wichtiger Faktor zu sein. Alternative Hydridendonoren wie Triethylsilan oder Tributylzinnhydrid waren ungeeignet, während bei der Katalysatorwahl Palladium-basierte Systeme die besten Ergebnisse erbrachten. Insbesondere der Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$), der schon bei der Hydrierung des Azids **200** gute Dienste geleistet hatte, erwies sich als einfach handhabbare Alternative zum von Sudalai et al. verwendeten Palladium(II)chlorid, da er einfach über eine mit Celite® 545 gepackte Fritte abfiltriert und das Filtrat danach eingeeengt werden konnte.^[217]

[217] S. Dey, S. K. Gadakh, B. B. Ahuja, S. P. Kamble, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 684-687.

Tabelle 10: Screening verschiedener Parameter für die Hydrogenolyse von Hydrazin **250**.

Nr.	H ₂ -Quelle [Äq.]	Kat. [Äq.]	Lösungsmittel	Zeit	Umsatz ^[a]
1	PMHS (4.0)	PdCl ₂ (5 mol%)	DCM/MeOH/H ₂ O (3:1:1)	26 h	54% isoliert ^[b]
2	PMHS (5.0)	PdCl ₂ (5 mol%)	DCM/MeOH/H ₂ O (2:1:1)	16 h	Spuren
3	PMHS (4.0)	PdCl ₂ (5 mol%)	MeOH/H ₂ O (1:1)	14 d	~25%
4	PMHS (5.0)	PdCl ₂ (20 mol%)	DCM	72 h	~50%
5	PMHS (5.0)	PdCl ₂ (20 mol%)	DCM/H ₂ O (10:1)	6 d	kein Umsatz
6	PMHS (5.0)	PdCl ₂ (5 mol%)	MeOH/DCM (10:1)	16 h	kein Umsatz
7	PMHS (5.0)	PdCl ₂ (5 mol%)	DCM/MeOH (10:1)	4 d	~50%
8	PMHS (5.0)	PdCl ₂ (20 mol%)	MeOH/DCM (1:1)	23 h	~25%
9	Bu ₃ SnH (4.0)	PdCl ₂ (10 mol%)	DCM	3 d	kein Umsatz
10	Et ₃ SiH (4.0)	PdCl ₂ (5 mol%)	MeOH/H ₂ O (1:1)	24 h	kein Umsatz
11	PMHS (5.0)	PdCl ₂ (dppf) x DCM (20 mol%)	MeOH/DCM (1:1)	48 h	Zersetzung
12	PMHS (6.0)	TBAF (0.1)	DCM/MeOH (10:1)	26 h	Zersetzung
13	PMHS (6.0)	Fe(acac) ₃ (5 mol%)	DCM	16 h	kein Umsatz
14	PMHS (5.0)	Pd(OH) ₂ /C (20 Gew.%)	DCM/MeOH (10:1)	4 d	0 - 50% ^[c]
15	PMHS (6.0)	Pd(OH) ₂ /C (20 Gew.%)	DCM/NEt ₃ (4:1)	24 h	kein Umsatz
16	PMHS (6.0)	Pd(OH) ₂ /C (20 Gew.%)	DCM/MeOH (10:1)	21 h	~80% ^[d]

[a] Der Umsatz der Reaktion wurde anhand der Intensität der Zonen auf der DC-Karten unter UV-Licht und mit Anisaldehyd-Färbung abgeschätzt.

[b] Nach Zugabe von aq. NaOH (19 h Reaktion bei rt) wurde Boc-Aminoalkohol **258** isoliert.

[c] Reaktion wurde wiederholt mit sehr wechselhaftem Umsatz durchgeführt.

[d] Reaktion wurde in einem verschraubten Gefäß durchgeführt (Überdruckbedingungen).

Dennoch erschien die Route aufgrund der mangelnden Reproduzierbarkeit insbesondere bei größeren Ansätzen als ungeeignet, bis eine interessante Entdeckung gemacht wurde (Eintrag 16, Tabelle 10). Bei zu Eintrag 14 scheinbar identischen Reaktionsbedingungen wurde fast vollständiger Umsatz zum freien Aminoalkohol **271** auf der DC-Karte beobachtet. Die Reaktion wurde hier in einem fest verschraubten Gefäß durchgeführt, welches beim Öffnen hörbar zischte. Damit bestand der Verdacht, dass die Erzeugung eines Überdrucks für eine gute Ausbeute elementar sein könnte. Als einfacheres System zur Realisierung eines solchen Überdrucks wurde die Umsetzung von Edukt **250** mit Wasserstoff in einem Überdruckreaktor (Parr-Hydrogenator) erkannt. Wie in Schema 81 zu sehen ist, war das der entscheidende Durchbruch und lieferte nach der folgenden Boc-Schützung des Rohprodukts **271** den Aminoalkohol **258** in guter Ausbeute von 77% nach zwei Stufen.

Tabelle 11 zeigt die Optimierung der Reaktionsbedingungen. Für die Hydrierung im Parr-Reaktor erwies sich ein Ethylacetat/Methanol-Gemisch als am geeignetsten, welches sich im Lösungsverhalten ähnlich wie das vorher eingesetzte DCM/Methanol-Gemisch verhielt. Außerdem waren eine hohe Katalysatorbeladung sowie ein H₂-Druck von 30 bar optimal

(Eintrag 3). Das Senken der Beladung führte zu Ausbeuteverlusten (Eintrag 4). Ein im Sinne der Ökonomie für die Umsetzung großer Mengen des Edukts **250** guter Kompromiss war die Reduzierung der Beladung auf 25 Gewichtsprozent und gleichzeitige Erhöhung des Drucks auf 45 bar, wobei die Ausbeute nur mäßig auf 58% sank. Bemerkenswerterweise war Methylester **257** kein geeignetes Substrat in dieser Reaktion und zersetzte sich. Konträr zu Sudalais Methodik konnte Boc₂O nicht direkt zur Hydriersuspension zugegeben werden, da ansonsten das in situ gebildete freie Hydrazin **271** direkt in das terminal Boc-geschützte Analogon **272** (per DC-MS detektiert) überführt wurde, welches nicht mehr weiterreagierte. Auch die Zugabe von Boc₂O und NaOH direkt nach Ende der Hydrierung, i. e. ohne den Katalysator vorher abzufiltrieren und das Ethylacetat zu entfernen, war nicht angeraten (Eintrag 6). Auf dieser Stufe war aufgrund der generell besseren Löslichkeit des Aminoalkohols **258** im Vergleich zu den Verbindungen **249** und **250** auch die Analyse der Enantiomerenüberschüsse mittels HPLC an chiraler Phase möglich. Dabei zeigten sowohl der (*R*)- als auch der benötigte (*S*)-Alkohol **258** exzellente ee-Werte von 97% bzw. 98%. Der zur Analyse nötige racemische Alkohol *rac*-**258** wurde nach der oben beschriebenen Route dargestellt, wobei als Organokatalysator Pyrrolidin (**246**) statt eines chiralen Prolin-Derivats zum Einsatz kam.

Tabelle 11: Optimierung der dreifachen Hydrogenolyse von **250** mit H₂-Überdruck.

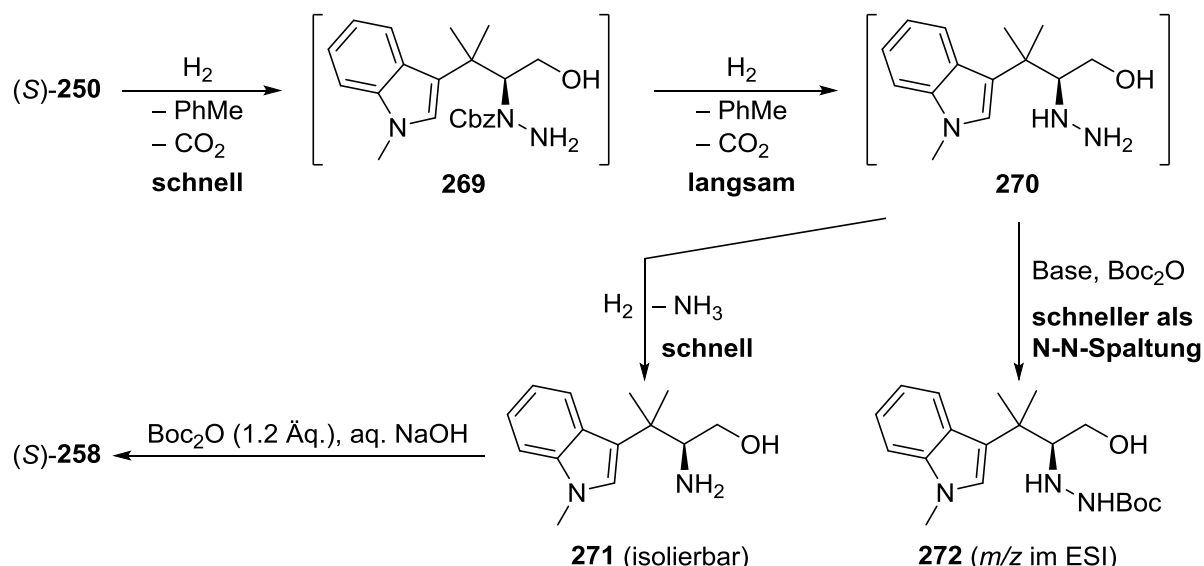
H ₂ -Druck	Pd(OH) ₂ /C	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Ausbeute
30 bar	33 Gew.%	DCM/MeOH (1:5)	14 h	23% ^[a]
30 bar	100 Gew.%	EtOAc/MeOH (1:5)	21 h	68%
30 bar	100 Gew.%	EtOAc/MeOH (1:4)	20 h	77%
30 bar	25 Gew.%	EtOAc/MeOH (1:4)	18 h	38%
45 bar	25 Gew.%	EtOAc/MeOH (1:4)	19 h	58%
45 bar	25 Gew.%	EtOAc/MeOH (1:4)	3 d	kein Produkt ^[b]
30 bar	100 Gew.%	EtOAc/MeOH (1:4)	3 d	kein Produkt ^[c]
30 bar	50 Gew.%	EtOAc/MeOH (1:4)	21 h	45%

[a] 2.0 Äq. Boc₂O wurden eingesetzt.

[b] Die Reaktionssuspension nach der Hydrierung wurde ohne weitere Aufarbeitung mit Boc₂O und NaOH versetzt.

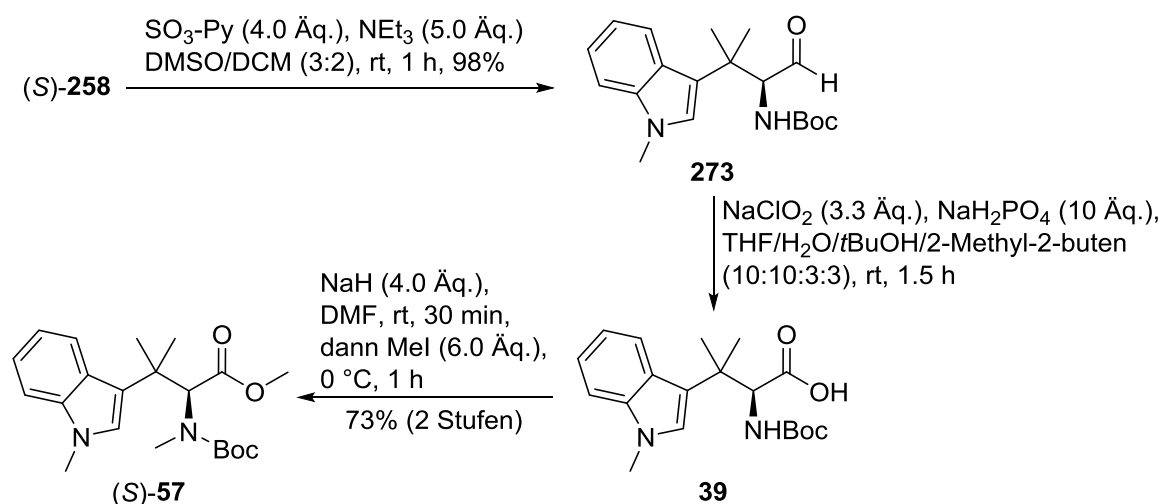
[c] Methylester **257** wurde anstelle von Alkohol **250** als Edukt eingesetzt.

Aufgrund der gemachten Beobachtungen wird der in Schema 82 gezeigte Verlauf der N-N-Spaltung angenommen. Zunächst kommt es zur schnellen Abspaltung einer der Cbz-Schutzgruppen, sodass Intermediat **269** entsteht, welches bei praktisch allen Ansätzen per DC-MS detektiert werden konnte. Die Abspaltung der Cbz-Gruppe zunächst an terminaler Position erscheint aus sterischen Gründen günstiger. Die zweite Abspaltung zum freien Hydrazin **270** verläuft deutlich langsamer und das Intermediat ist vermutlich instabiler, da es meist nur in Spuren detektiert wurde. Wahrscheinlich erfolgt schnell die N-N-Spaltung zum freien Aminoalkohol **271**, allerdings noch schneller die Reaktion mit Boc₂O zu Verbindung **272**. Der freie Aminoalkohol **271**, der isoliert werden kann, reagiert schließlich mit Boc₂O zum Produkt **258**. Ein nur geringer Überschuss an Boc₂O war wichtig, da ansonsten auch doppelt Boc-geschützte Produkte gebildet wurden und die Ausbeute sank (Tabelle 11, Eintrag 1).



Schema 82: Beobachteter Verlauf der N-N-Spaltung mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ und H_2 -Überdruck.

Nach der erfolgreichen Synthese des Aminoalkohols **258** war Tetramethyltryptophan **57**, das bereits Andersen et al. als Intermediat ihrer Hemiasterlin-Synthese dargestellt hatten,^[30] fast erreicht. Als letzte Herausforderung stand die Oxidation des Aminoalkohols **258** zur Aminosäure **39** sowie deren *N*-Methylierung an, was zum „Andersen-Intermediat“ **57**^[30] führen würde (Schema 83). Praktischerweise konnte hier auf die Erfahrungen aus der Synthese des β -Tetramethyltryptophans **219** zurückgegriffen werden (Schema 63). Die Parikh-Doering-Oxidation war bereits für das ähnliche System **212** erfolgreich getestet worden und lief für Aminoalkohol **258** sogar in fast quantitativer Ausbeute ab. Die Lindgren-Pinnick-Oxidation zur Carbonsäure **39** wurde analog zur oben beschriebenen Prozedur durchgeführt, während für die Methylierung die Äquivalente an Natriumhydrid und Iodmethan reduziert wurden, um die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken. Schließlich konnte das Tetramethyltryptophan **57** in 73% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden.^[119]



Schema 83: Überführung des Alkohols **258** in das „Andersen-Intermediat“ **57**.

Die Methylierung lief ohne Epimerisierung ab, wie eine HPLC-Analyse an chiraler Phase zeigte. Das Produkt **57** war im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum identisch zur bereits beschriebenen

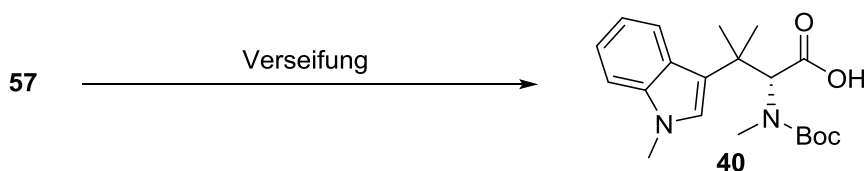
Verbindung.^[56] Angemerkt sei an dieser Stelle, dass zwei alternative Oxidationsvorschriften, zum einen die TEMPO-Oxidation des Alkohols **258** direkt zur Carbonsäure **39**^[218] und zum anderen die *N*-Iodsuccinimid-Oxidation des Aldehyds **273** zum korrespondierenden Methylester **57**,^[219] lediglich zur Zersetzung der jeweiligen Edukte **258** und **273** führten.

3.2 Totalsynthese von Hemiasterlin

3.2.1 Optimierung der Peptidkupplung und Entschützungen

Nachdem nun (*S*)-Tetramethyltryptophan (*S*)-**57** durch die Organokatalyse-Route in größeren Mengen verfügbar geworden war, sollte nach der Verseifung des Methylesters die freie Carbonsäure **40** mit dem bekannten Dipeptid **274**^[30,54] gekuppelt werden, um schließlich nach Abspaltung der Schutzgruppen den Naturstoff Hemiasterlin (**9**) zu erhalten. Durch Absolvieren der aufzufindenden Sequenz mit (*R*)-Tetramethyltryptophan (*R*)-**57** wäre außerdem das C11-Epimer **277** von Hemiasterlin (im Folgenden *epi*-Hemiasterlin genannt) zugänglich.^[119] Da zu diesem Zeitpunkt hauptsächlich die (*R*)-Aminosäure (*R*)-**57** verfügbar war, wurden die folgenden Optimierungen zunächst an der Synthese des *epi*-Hemiasterlins **277** erprobt.

Im ersten Schritt musste die Verseifung des Methylesters **57** optimiert werden (Schema 84). Andersen et al. hatten in ihrer Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) den Methylester **57** mit Lithiumhydroxid (LiOH) in MeOH/H₂O bei 60 °C umgesetzt.^[30] Da allerdings mit der eigenen Route eventuell auch diazirinylierte Tetramethyltryptophane umgesetzt werden sollten, wurden verschiedene andere Bedingungen zur Verseifung getestet, die die Transformation zur Aminosäure **40** bei Raumtemperatur erlauben sollten (Tabelle 12).



Schema 84: Verseifung und Peptidkupplung ausgehend vom (*R*)-Intermediat (*R*)-**57**.

Die Umsetzung analog zu Andersen et al. mit LiOH-Monohydrat lief auch bei Raumtemperatur ab, erforderte aber 8 d Reaktionszeit bis zum mittels DC detektierten vollständigen Umsatz (Eintrag 1). Mit Kaliumcarbonat oder Natriummethanolat als Base wurde überhaupt keine Umsetzung beobachtet. Als geeigneter erwies sich die Verwendung von Bariumhydroxid-Oktahydrat (Ba(OH)₂ · 8 H₂O), mit dem in einem 1:1-Gemisch aus MeOH und Wasser ein verglichen mit LiOH-Monohydrat schnellerer Umsatz detektiert wurde (Eintrag 4). Eine weiter verbesserte Reaktionsführung bestand darin, die Reaktionssuspension immer im Wechsel bei Raumtemperatur zu rühren und mit Ultraschallwellen zu behandeln. Dadurch konnte die Reaktionsdauer noch weiter gesenkt werden und teils nach weniger als 24 h ein vollständiger Umsatz zur Carbonsäure **40** erreicht werden (Eintrag 5). Eine dauerhafte Ultraschallbehandlung wurde aufgrund der dabei stattfindenden Erwärmung des Wasserbads nicht vorgenommen. Wie die in Tabelle 12 angegebenen Zeitspannen bereits indizieren, war die

[218] E. K. Aratikla, A. K. Bhattacharya, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5802-5803.

[219] P. Barbie, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6036-6054.

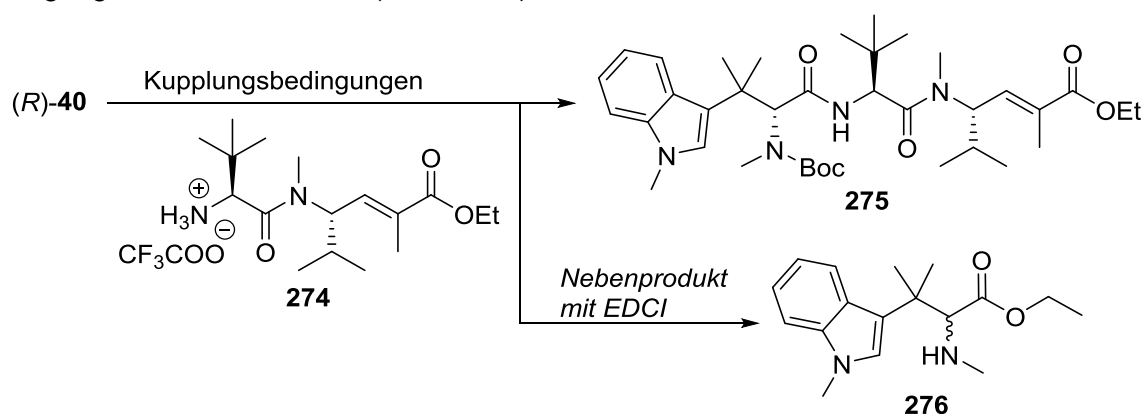
Reaktionsdauer bei diesem System stark von der Ansatzgröße abhängig. Geschwindigkeit und eingesetzte Menge an Edukt standen grob in einer antiproportionalen Beziehung, sodass beim Scale-up stets längere Reaktionszeiten eingeplant werden mussten.

Tabelle 12: Screening von Bedingungen für die in Schema 84 dargestellte Verseifung.

Base [Äq.]	Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionsdauer
LiOH · H ₂ O (3.0)	THF/MeOH/H ₂ O (3:1:1)	rt	8 d
K ₂ CO ₃ (10.0)	MeOH/H ₂ O (2:1)	rt	kein Umsatz
NaOMe (20.0)	MeOH	rt	kein Umsatz
Ba(OH) ₂ · 8 H ₂ O (10.0)	MeOH/H ₂ O (1:1)	rt	31-120 h ^[a]
Ba(OH) ₂ · 8 H ₂ O (10.0)	MeOH/H ₂ O (1:1)	rt + Ultraschall	21-43 h (Gesamt) ^[a]

[a] Reaktionsdauer stark von Ansatzgröße abhängig.

Die nächste Optimierung betraf die Peptidkupplung der Carbonsäure **40** mit dem als TFA-Salz eingesetzten Dipeptid **274** (Schema 85). Die von Andersen et al. durch PyBroP-Kupplung erzielten 52-53% Ausbeute^[30,54] erschienen im Hinblick auf die aufwändige Synthese der beiden Bausteine **40** und **274** als nicht zufriedenstellend, sodass einige weitere Kupplungsbedingungen evaluiert wurden (Tabelle 13).



Schema 85: Screening für die Peptidkupplung ausgehend von Carbonsäure (*R*)-**40**.

Eine bereits im industriellen Maßstab erprobte Variante stellt die Kupplung mit EDCI und HOBt dar, bei der das für Peptidkupplungen ungewöhnliche Lösungsmittel Ethanol zum Einsatz kam.^[220] T. Wartmann konnte diese Bedingungen für die Kupplung von L-Phototryptophan mit Dipeptid **274** erfolgreich adaptieren.^[48] Wie sich herausstellte, war die Methode für die Kupplung von Tetramethyltryptophan **40** mit dem Dipeptid **274** weniger gut geeignet und Tripeptid **275** wurde nur in 17% Ausbeute erhalten. Der Grund dafür ist im sterischen Anspruch von Tetramethyltryptophan **40** zu sehen, der vermutlich die Bildung des bei Carbodiimid-Kupplungen im ersten Schritt gebildeten, recht sperrigen *O*-Acylisoharnstoffs^[113a] erschwert. Dafür würde die Isolierung des unerwünschten Produkts **276** als Hauptprodukt in 44% Ausbeute sprechen, bei dem statt der Peptidkupplung eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe sowie eine Veresterung mit dem Lösungsmittel Ethanol stattgefunden hatten (Schema 85).

[220] Y. J. Pu, R. K. Vaid, S. K. Boini, R. W. Towsley, C. W. Doecke, D. Mitchell, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 310-314.

Diese unter basischen Bedingungen eigentlich ungünstige Reaktion könnte durch die zu langsame Reaktion der Carboxylfunktion von **40** mit EDCI dennoch bevorzugt gewesen sein.

Damit ergaben sich zwei Marschrichtungen, nämlich entweder die Reaktivität des Kupplungsreagenzes bei der Bildung der Aktivester-Vorstufe zu erhöhen oder den sterischen Anspruch des Kupplungsreagenzes selbst zu minimieren. In puncto Reaktivität wurde die Reaktion aufgrund der sterischen Situation als ähnlich zur Bildung einer tertiären Amidbindung aufgefasst, die im Feld der Peptidkupplungen eine deutlich größere Herausforderung als die Bildung sekundärer Amidbindungen darstellt. Zunächst wurde daher die Kombination HATU/HOAt getestet, die zumeist für diesen Typ von Peptidkupplungen hohe Ausbeuten bei geringer Racemisierung aufweist. Die intermediär statt dem *O*-Acylisoharnstoff gebildete *O*-Acyluroniumspezies sollte einen geringeren sterischen Anspruch aufweisen und die Bildung von HOAt-Aktivestern könnte die Rate der Peptidkupplung durch Chelatisierung der Aminkomponente **274** an das Pyridinstickstoffatom von HOAt erhöhen.^[113a] Erfreulicherweise gelang mit diesem System die Bildung des Tripeptids **275** tatsächlich deutlich besser (Tabelle 13, Eintrag 2), wenngleich die Ausbeute mit 57% noch nicht zufriedenstellend war und die Reste der Kupplungsreagenzien sich nur schwer per Säulenchromatographie vom Produkt **275** abtrennen ließen. Durch eine Erhöhung der eingesetzten Menge an Dipeptid **274** konnte die Reaktionsdauer bei ähnlicher Ausbeute von 54% auf 3 h gesenkt werden (Eintrag 3).

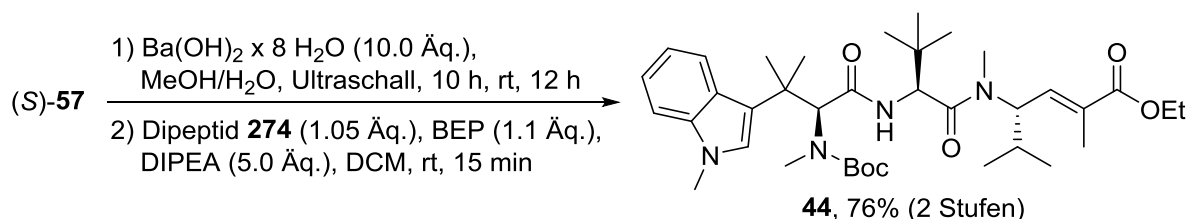
Noch mehr Potential barg allerdings die zweite getestete Methode in sich, i. e. die Kupplung mittels 2-Brom-1-ethyl-pyridiniumtetrafluoroborat (BEP), einem Derivat von Mukaiyamas Reagenz.^[114] Diese Variante wies zwei entscheidende Vorteile auf. Zum einen war kein weiteres Additiv wie HOBt oder HOAt erforderlich, was die Atomökonomie deutlich verbesserte, und zum anderen konnte die Reaktion in Dichlormethan durchgeführt werden, was die Aufarbeitung sowie das Entfernen des Lösungsmittels im Vergleich zum bei der Kombination HATU/HOAt verwendeten *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) deutlich vereinfachte. Tatsächlich verlief die Reaktion ähnlich gut wie mit dem HATU/HOAt-Protokoll (60%, Eintrag 4). Diese Ausbeute erschien noch optimierbar, da zunächst Carbonsäurekomponente **40** und Aminkomponente **274** in DCM vorgelegt worden waren, wobei es zu einer partiellen Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von Amin **274** und somit zu Nebenreaktionen kam. Für die Anwendung der bis hierhin entwickelten Strategie auf die Synthese des direkten Hemiasterlinvorläufers **44** wurde daher die BEP-Methode zur Peptidkupplung ausgewählt.

Tabelle 13: Optimierung der Peptidkupplung für den Zugang zu Tripeptid **275**.

274 : 40	Kupplungsbedingungen	Ausbeute
1.05 : 1	EDCI (1.2 Äq.), HOBt (0.35 Äq.), NEM (3.0 Äq.), EtOH (95% aq.), rt, 16 h	17% (+44% 276)
1.2 : 1	HATU (1.5 Äq.), HOAt (1.5 Äq.), DIPEA (5.0 Äq.), NMP, rt, 18 h	57%
1.4 : 1	HATU (1.5 Äq.), HOAt (1.5 Äq.), DIPEA (5.0 Äq.), NMP, rt, 3 h	54%
1.2 : 1	BEP (1.1 Äq.), DIPEA (3.2 Äq.), DCM, rt, 17 h	60%

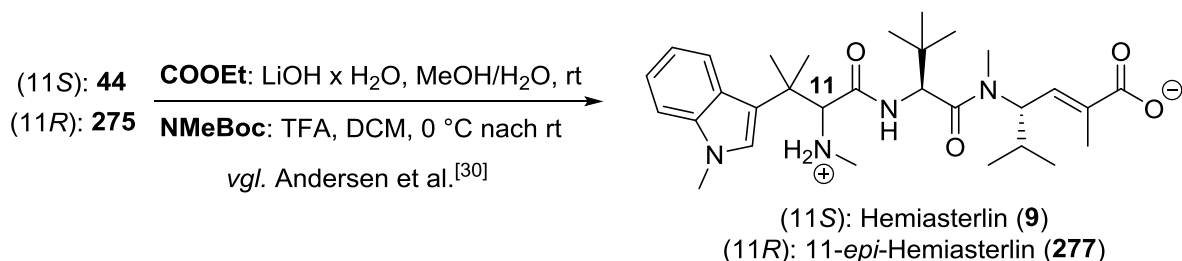
Bei der BEP-Kupplung wird die Aktivspezies einstufig statt wie bei EDCI/HOBt oder HATU/HOAt zweistufig gebildet, wodurch die Reaktion potentiell schneller ablaufen könnte als

diese Varianten. Die Verseifung des Methylesters (**S**)-**57** wurde wie oben beschrieben durchgeführt und anschließend die BEP-Kupplung dahingehend modifiziert, dass zunächst das Dipeptid **274** in DCM vorgelegt wurde und DIPEA hinzuge tropft wurde. Erst nach einigen Minuten Rühren, in denen die Hauptmenge TFA neutralisiert worden war, wurden dann Carbonsäure **40** und BEP zugegeben (Schema 86). Durch dieses Feintuning konnte das anspruchsvolle Tripeptid **44** in einer sehr guten Ausbeute von 76% über zwei Stufen erhalten werden, wobei nur ein minimaler Überschuss an Aminkomponente (1.05 Äq.) erforderlich war. Die Reaktion war bereits nach 15 min abgeschlossen, und das Tripeptid **44** konnte als direkter Vorläufer des Hemiasterlins (**9**) in Mengen von bis zu 137 mg pro Charge erhalten werden.



Schema 86: Synthese des Hemiasterlin-Vorläufers **44** mit den optimierten Bedingungen.

Abschließend musste die Abspaltung der Schutzgruppen an C- und N-Terminus erfolgen. Analog zu Andersen et al., die für die zweistufige Transformation eine Gesamtausbeute von 83% angaben (10 mg Ansatzgröße),^[30] sollte der Ethylester mit LiOH-Monohydrat verseift und die Boc-Gruppe sauer mit TFA abgespalten werden (Schema 87). Das Verfahren wurde sowohl auf die Synthese des Hemiasterlins (**9**) als auch des 11-Epimers **277** angewendet.



Schema 87: Finale Entschützungen zu Hemiasterlin (**9**) und seinem 11-Epimer **277**.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse beim Durchlaufen der obigen Entschützungs-Sequenz. Bei allen Einträgen wurde im Unterschied zu Andersen's Arbeiten zunächst der Ethylester verseift und im finalen Schritt die Boc-Gruppe entfernt, da bei umgekehrter Reaktionsführung nur schlechte Ausbeuten erhalten wurden (26% für Hemiasterlin (**9**), Eintrag 4). Während die Verseifung in Abhängigkeit von den eingesetzten Äquivalenten an LiOH-Monohydrat in 15-29 h vollständig ablief, wurde bei der TFA-Entschützung ein unerwartetes Verhalten beobachtet. Bei der Durchführung unter „Standardbedingungen“, d. h. einem großen TFA-Überschuss (DCM/TFA (5:1)), war auf der DC-Karte bald eine zügige Zersetzung des zunächst gebildeten Hemiasterlins ($m/z = [527]^+$ für das protonierte Molekül **9**) zu sehen, bei der sich die Lösung violett-schwarz färbte. Nach der Umkehrphasen-Säulenchromatographie konnte kein Produkt mehr isoliert werden (Eintrag 1). Die TFA-Konzentration wurde daher in den folgenden Versuchen variiert. Dabei zeigte sich, dass mit 35 Äquivalenten TFA die besten Ausbeuten erzielt wurden (78% für **277**), was allerdings mit langen Reaktionszeiten erkauft

wurde. Einen guten Kompromiss zwischen Reaktionsdauer und Ausbeute stellte die Verwendung von 40 Äquivalenten TFA dar, mit der die Reaktionszeit auf ca. 18 h gesenkt werden konnte und für beide Epimere ähnlich gute Ausbeuten erzielt wurden (67% für Hemiasterlin (**9**), 65% für 11-Epimer **277**). Die besten Ausbeuten für den Zugang zu Hemiasterlin (**9**) und 11-*epi*-Hemiasterlin (**277**) sind in Schema 88 zusammengefasst.

Tabelle 14: Optimierung der Entschützung von Hemiasterlin (**9**) und seines 11-Epimers **277**.

Produkt	LiOH x H ₂ O [Äq.]	Zeit	TFA [Äq.]	Zeit	Ausbeute
277	10.0	15 h	~300	1 h	Zers.
277	5.0	24 h	40	18 h	65%
277	5.0	29 h	35	90 h	78%
9	10.0	17 h	250	2 h	26% ^[a]
9	8.0	21.5 h	75	105 min	64%
9	7.0	24 h	40	17.5 h	67%

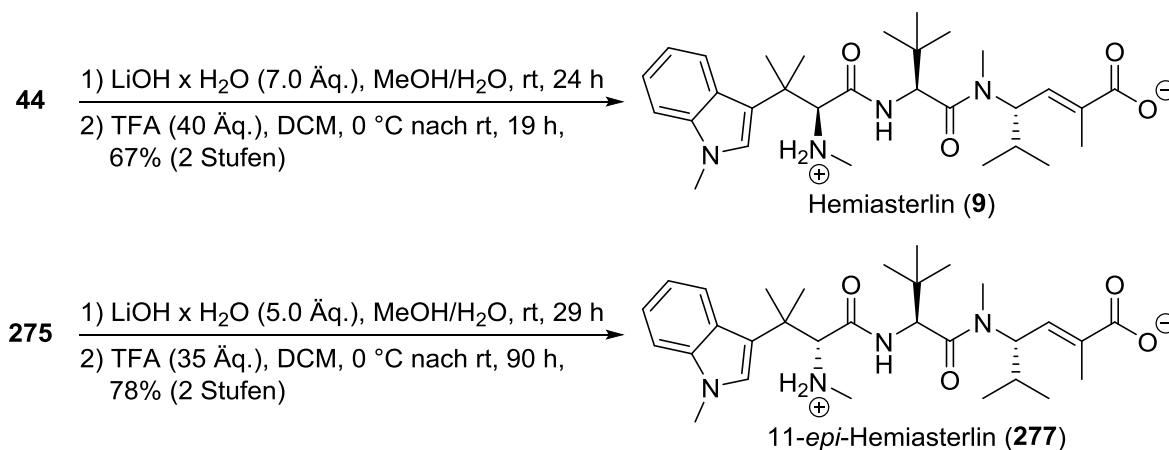
[a] Tripeptid **44** wurde zuerst mit TFA umgesetzt und anschließend mit LiOH x H₂O verseift.

Die Aufreinigung des Naturstoffs **9** und seines Epimers **277** erfolgte vorzugsweise mittels Normalphasen-Säulenchromatographie. Andersen et al. hatten mit RP-Säulenchromatographie, bei der im Fall „schwieriger“ Verbindungen wie des Naturstoffs **9** in der Regel etwas TFA zur Verbesserung des Laufverhaltens zugegeben wird, das TFA-Salz des Naturstoffs **9** erhalten.^[30] Im Unterschied dazu wurde mit der hier beschriebenen Prozedur die salzfreie Form der Peptide **9** und **277** erhalten, welche interessanterweise als Zwitterionen vorlagen. Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) war deutlich zu sehen, dass das Signal der Aminogruppe der Tetramethyltryptophan-Untereinheit in der Integration zwei Protonen entsprach. Im ¹H-¹⁵N-HMBC-Spektrum erschienen die Stickstoffatome bei einer Verschiebung von -348.1 ppm (Naturstoff **9**) bzw. -348.9 ppm (Epimer **277**) im Vergleich zu -296.7 ppm bzw. -298.2 ppm bei den Boc-geschützten Vorstufen **44** und **275** (Verschiebungen referenziert auf MeNO₂). Dieser Fund korrelierte gut mit der originalen Publikation zur Isolierung von Hemiasterlin (**9**), in der Kashman et al. ebenfalls eine zwitterionische Struktur beschrieben.^[17] Beide Verbindungen wurden auf ihre Zytotoxizität getestet, und von Hemiasterlin (**9**) konnte erstmals eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt werden, welche die Protonierung der Aminogruppe bestätigte. Diese Daten sind unter den Abschnitten 3.2.2 und 3.2.3 zu finden.

Zusammengefasst wurden mit der Finalisierung der Synthese von Hemiasterlin (**9**) eine Reihe von entscheidenden Fortschritten erzielt. Die entwickelte Route verwendet als erste Totalsynthese eine *tert*-Prenylierung von Indol (**179**) mit anschließender Funktionalisierung als Schlüsselschritt^[221] und erlaubt die effiziente Einführung des Stereozentrums von Tetramethyltryptophan **174** ohne Einsatz chiraler Auxiliare wie bei vorherigen Ansätzen.^[30,54,55,56,57b] Die Stereoselektivitäten der organokatalysierten Funktionalisierung und der BEP-vermittelten Peptidkupplung sind exzellent, sodass an keiner Stelle eine aufwändige Diastereomeren-trennung nötig ist.^[119] Alle Reaktionen laufen unter sehr milden Bedingungen bei maximal

[221] Bei einer Synthese der Caulindole B und D kam Tamarus *tert*-Prenylierung als abschließender Schritt ohne weitere Funktionalisierung zum Einsatz: D. H. Dethe, R. D. Erande, B. D. Dherange, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2764-2767.

Raumtemperatur ab, was die Route besonders für die Synthese empfindlicher Hemiasterlin-Derivate prädestiniert. Eine erste, experimentelle Studie für den Zugang zu Brunner-diazirinyliertem^[46] Hemiasterlin findet sich in Kapitel 3.3. Schließlich wurden erstmals CD-Spektren von Hemiasterlin (**9**) aufgenommen sowie eine Röntgenstrukturanalyse des nicht derivatisierten Naturstoffs durchgeführt, wobei die räumliche Ausrichtung signifikant von der von Andersen et al. für den Hemiasterlin-Methylester publizierten^[25] abwich (s. Kap. 3.2.2).

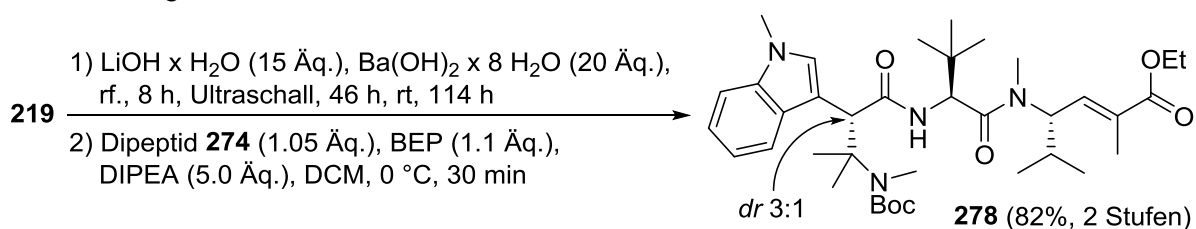


Schema 88: Beste Ausbeuten bei der Synthese von Naturstoff **9** und Derivat **277**.

Da der Naturstoff **9** erfolgreich dargestellt worden war und die Route insbesondere in puncto Peptidkupplung sehr effizient ablief, stellte sich die Frage, ob sich auch das sterisch sehr anspruchsvolle β -Tetramethyltryptophan **219** mit Dipeptid **274** kuppeln ließe. Damit wäre ein „ β -Hemiasterlin“ zugänglich, welches möglicherweise ganz andere Reaktivitäten und Bioaktivitäten als der Naturstoff **9** aufweisen würde. Wie oben bereits erwähnt, wurden β -Aminosäuren und ihr Einbau in Peptide in den letzten Jahren als Forschungsgebiet immer wichtiger.^[69,70] Daher wurde zunächst der β -Tetramethyltryptophan-Methylester **219** zur Carbonsäure verseift. Dieser Schritt stellte sich als unerwartet problematisch heraus. Wie in Schema 89 gezeigt, waren große Überschüsse an LiOH-Monohydrat und $\text{Ba(OH)}_2 \times 8 \text{ H}_2\text{O}$ erforderlich und die Reaktion war erst nach einer Gesamtreaktionszeit von einer Woche abgeschlossen. Der Methylester von Tryptophan **219** schien sehr gut vom Angriff eines Hydroxid-Ions abgeschirmt zu sein und drastischeres Erhitzen war nötig, um die Reaktion nach langer Reaktionszeit doch zu vervollständigen. Die BEP-vermittelte Peptidkupplung mit Dipeptid **274** verlief hingegen erfreulich problemlos und lieferte das Tripeptid **278** bereits nach 30 min Reaktionszeit in einer sehr guten Ausbeute von 82% ausgehend von Methylester **219**.

Im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum wurde ein gedoppelter Signalsatz im Verhältnis 3:1 erhalten. Eine ^1H - ^1H -NOESY-Analyse zeigte, dass es sich bei den beiden Signalsätzen nicht um Rotamere, sondern um Diastereomere handelte. Um die zur Epimerisierung führende Reaktion einzugrenzen, wurden Aminoalkohol **212**, Methylester **219** und Tripeptid **278** einer chiralen HPLC-Analytik (CHIRALPAK[®] IA, Normalphase) unterworfen. Aminoalkohol **212** und Methylester **219** zeigten das erwartete Enantiomerenverhältnis von ca. 87:13 aus der Sharpless-AD (vgl. Schema 48). Für das Tripeptid **278** wurden hingegen zwei Peaks für die beiden Diastereomere mit einem ähnlichen Integralverhältnis wie im ^1H -NMR-Spektrum erhalten. Damit war klar, dass die Epimerisierung entweder bei der Verseifung von Methylester

219 oder der Peptidkupplung mit Dipeptid **274** stattgefunden haben musste. Der partielle Verlust der Stereoinformation bei der Verseifung erscheint als wahrscheinlicher, da die BEP-Kupplung generell als Verfahren mit äußerst geringer Epimerisierungstendenz bekannt ist.^[114] Bei der in Schema 86 gezeigten, unter annähernd gleichen Bedingungen durchgeführten Kupplung war ebenfalls keine Epimerisierung am α -Kohlenstoffatom des Tetramethyltryptopan-Teils beobachtet worden. Die Verseifung hingegen wies in dieser Hinsicht gleich mehrere potentielle Gefahren auf. Sowohl hohe Temperaturen als auch ein großer Überschuss an Base, kombiniert mit langen Reaktionszeiten, könnten eine Epimerisierung am α -Kohlenstoffatom des Tryptophans **219** begünstigt haben. Da die Verseifung des Methyl-esters **219** nur einmal durchgeführt wurde, könnte weitere Optimierung der Schlüssel zur Verbesserung des Diastereomerenverhältnisses sein.



Schema 89: Synthese des geschützten, „umgelagerten Hemiasterlins“ **278** mit partieller Epimerisierung bei der Verseifung von Methyl-ester **219**.

Das Tripeptid **278** sollte durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Hydrolyse des Ethylesters in das gewünschte "umgelagerte Hemiasterlin" überführt werden. Hierbei zeigte sich erneut ein deutlicher Reaktivitätsunterschied zur Verseifung des Regioisomers **44** (Schema 88), wenngleich dieser nicht so stark wie bei der Verseifung der Methyl-ester **57** und **219** ausgeprägt war. Statt der bei Tripeptid **44** benötigten 24 h waren 80 h bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur erforderlich. Schließlich musste jedoch von Hemiasterlin **280** nur noch die Boc-Schutzgruppe entfernt werden, wofür analog zu Schema 88 eine genau dosierte Menge an TFA in Dichlormethan bei 0°C zum Einsatz kam (Schema 90). Bereits wenige Momente nach der TFA-Zugabe zur gekühlten Lösung des verseiften Tripeptids **280** in DCM kam es jedoch zu einer starken Gelbfärbung des Gemischs. Auf der DC konnte die Bildung eines Hauptprodukts mit den im DC-MS bestimmten Massen von $m/z = [492|514]^+$ detektiert werden. Dieses war offensichtlich für die Gelbfärbung verantwortlich, da die Substanzzone selbst intensiv gelb gefärbt war. Auch bei weiterer TFA-Zugabe und Erwärmen des Reaktionsgemisches wurde keine Veränderung der Produktzusammensetzung mehr beobachtet. Was war passiert?

Eine erste Hypothese konnte durch massenspektrometrische Betrachtungen formuliert werden. Da die beiden Massen von $m/z = [492|514]^+$ ähnlich intensiv waren und sich um $m/z = 22$ unterschieden, war das Vorliegen einer Carbonsäure wahrscheinlich. Für die weiteren in dieser Arbeit untersuchten Carbonsäuren wurden im DC-MS gewöhnlich sowohl das $[M+\text{Na}]^+$ als auch das $[M-\text{H}+2\text{Na}]^+$ -Addukt mit ähnlichen Intensitäten detektiert, sodass sich für die unbekannte Verbindung eine Masse von $m/z = 469$ ergäbe. Bei basischen Verbindungen, die theoretisch mit einem $[M+\text{H}]^+$ - und einem $[M+\text{Na}]^+$ -Addukt ein ähnliches Muster ergeben könnten, war zumeist einer der Peaks deutlich weniger intensiv als der andere, während bei

eher neutralen Verbindungen in der Regel nur das Natriumaddukt detektiert wurde. Das erwartete β -Hemiasterlin-Derivat hätte wie Hemiasterlin (**9**) als $[M+H]^+$ -Addukt bei $[527]^+$ detektiert werden sollen, womit beim gelben Produkt neben der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe noch ein weiterer Teil des Tripeptids **278** verloren gegangen sein musste.

Glücklicherweise ließ sich die unbekannte Verbindung durch Säulenchromatographie in reiner Form als gelber Feststoff isolieren. Trotz akribischer Versuche konnte kein geeigneter Einkristall für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden. Mittels NMR- und HR-ESI-MS-Experimenten ließ sich das Produkt dennoch charakterisieren. Die hochaufgelöste Massenspektrometrie zeigte, dass neben dem Verlust eines Stickstoffatoms auch ein weiteres Sauerstoffatom in das Molekül eingebaut worden war. Dieses musste aus dem Luftsauerstoff stammen, da keine weiteren Sauerstoffquellen in der Reaktionslösung vorhanden gewesen waren, die Reaktion jedoch ohne Schutzgasatmosphäre durchgeführt wurde. Noch verwirrender war der Befund, dass das Aminoproton der *tert*-Leucinuntereinheit im ^1H -NMR-Spektrum bei 11.18 ppm als scharfes Dublett erschien, während es beim Hemiasterlin (**9**) deutlich stärker abgeschirmt war und bei 7.92 ppm detektiert wurde (Abbildung 20). Die hohe chemische Verschiebung und die Signalschärfe sprachen dafür, dass das Aminoproton der unbekannten Verbindung mit einer elektronenreichen Gruppe über eine Wasserstoffbrückenbindung verknüpft war. Nach Auswertung sämtlicher 2D-NMR-Daten ergab sich das Alkylidenindolinon **279** als Reaktionsprodukt in 53% Ausbeute über zwei Stufen (Schema 90). In der dargestellten (*Z*)-Konfiguration kommt es zur Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Aminoproton und dem Indolinon-Sauerstoffatom, die zu einem stabilisierten Siebenring führt und die chemische Verschiebung des Aminoprotons erklärt.^[119]

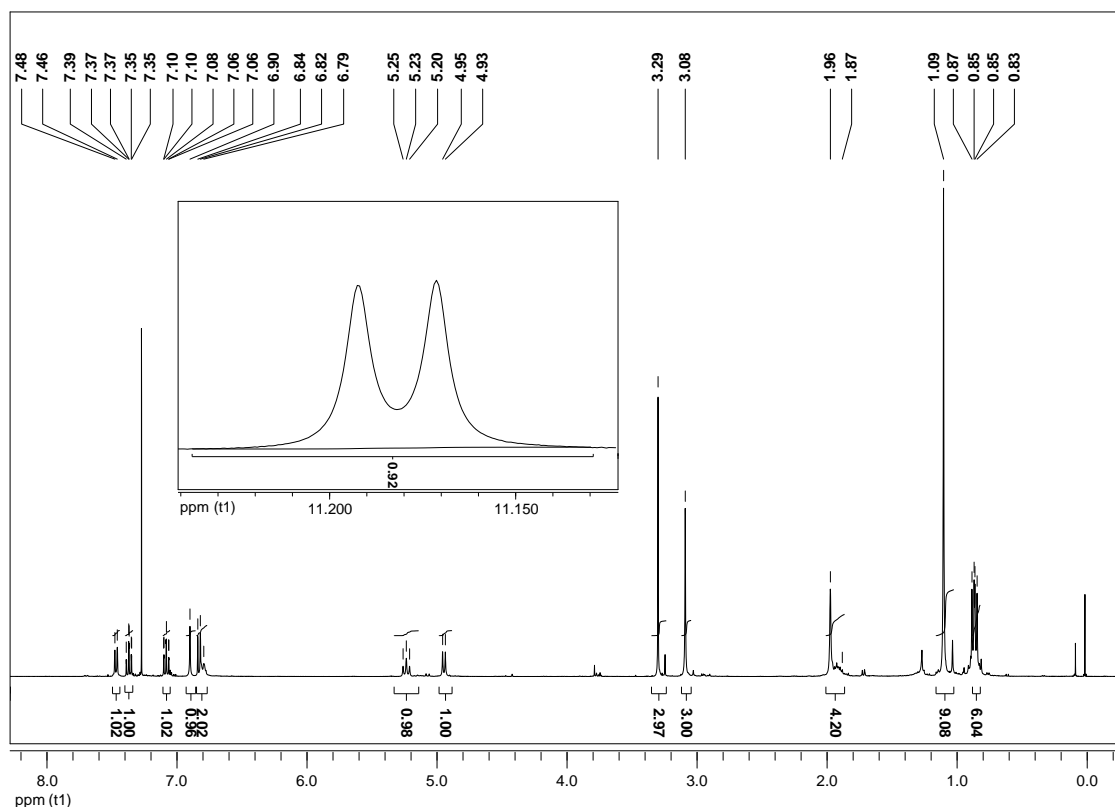
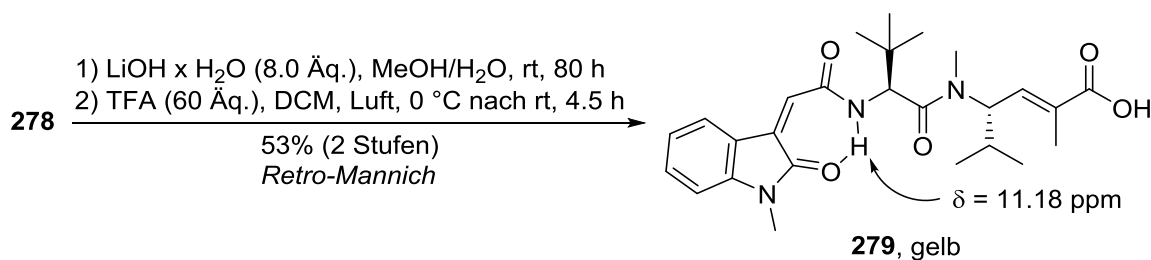
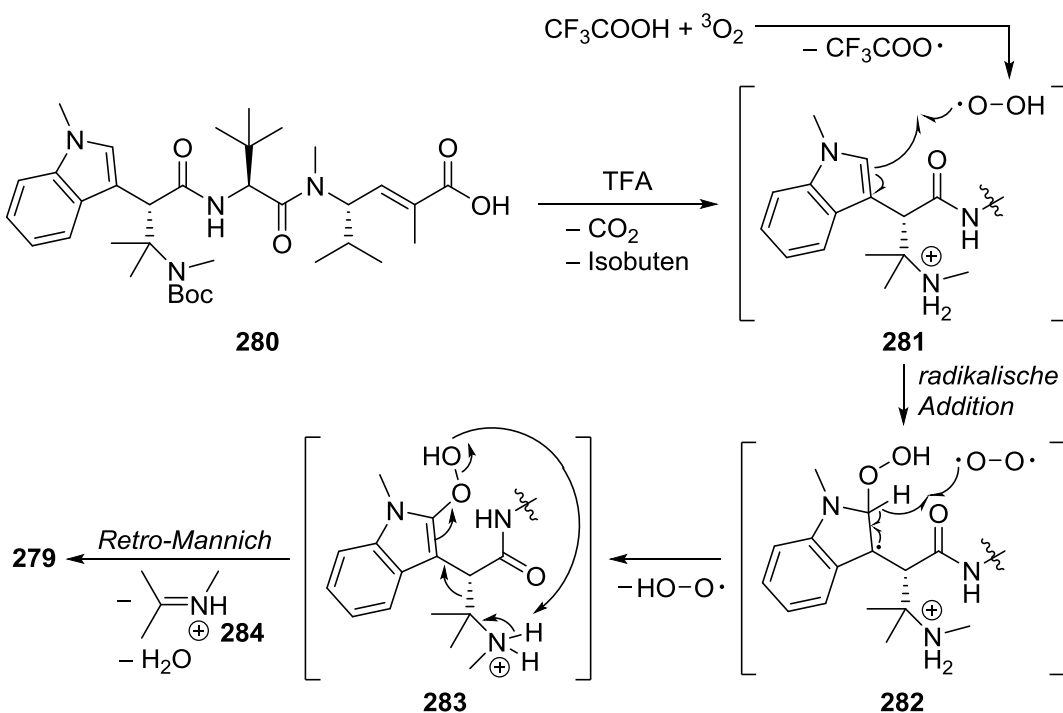


Abbildung 20: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3) des Indolinons **279** (Amidproton bei $\delta = 11.18$ ppm vergrößert).



Schema 90: Bildung des Alkylidenindolinons **279** bei Entschützung des Tripeptids **278**.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse wird der in Schema 91 gezeigte Mechanismus für die Bildung des Indolinons **279** postuliert. Im ersten Schritt sollte nach dem Standardverfahren die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe des Edukts **280** erfolgen, sodass intermediär tatsächlich das in der Teilstruktur **281** repräsentierte "umgelagerte Hemiasterlin" entstünde. Allerdings könnte dieses sofort mit einem Hydroperoxid-Radikal unter Bildung des radikalischen Intermediats **282** weiterreagieren. Die Bildung von Hydroperoxid-Radikalen aus dem eigentlich recht inerten Triplett-Sauerstoff sowie deren Umsetzung mit CH-Bindungen wurde in TFA-Lösungen bereits in dieser Weise beschrieben.^[222] Die Radikalzwischenstufe **282** würde mit einem Molekül Triplett-Sauerstoff reagieren, wobei neben einem Hydroperoxid-Radikal auch das Indolhydroperoxid **283** entstünde. Um die Reaktion mit Luftsauerstoff zweifelsfrei zu belegen, wurde in einem Kontrollexperiment die gleiche Entschützung unter striktem Sauerstoffausschluss durchgeführt. In diesem Fall konnten auch nach mehreren Stunden Rühren bei 0 °C oder Raumtemperatur weder eine Gelbfärbung der Reaktionslösung noch die Bildung des Produkts **279** im DC-MS beobachtet werden. Damit ist tatsächlich die Reaktion mit Luftsauerstoff der Schlüssel zur Einführung des Indolinon-Sauerstoffatoms.



Schema 91: Möglicher Mechanismus zur Bildung von Indolinon **279** mit Luftsauerstoff.

[222] M. V. Vishnetskaya, M. S. Ivanova, V. N. Solkan, G. M. Zhidomirov, M. Y. Mel'nikov, *Russ. J. Phys. Chem. A* **2012**, 86, 889-891.

Im zweiten Teil des Mechanismus erfolgt die Abspaltung des ehemaligen N-Terminus als Iminiumion **284**. Dabei würden, ausgehend von Hydroperoxid **283**, konzertiert ebenfalls das Indolinon **279** generiert sowie die O-O-Bindung des Hydroperoxids gespalten. Diese Reaktion ist eine Retro-Mannich-Reaktion, welche zwar selten beobachtet wird, jedoch z. B. für Synthesen von *N*-Heterocyclen über Ringöffnung eines multizyklischen Intermediats beschrieben wurde.^[223] Interessanterweise wurde eine Retro-Mannich-Reaktion auch von Seebach et al. als mögliche ESI-MS-Fragmentierung $\beta^{2,3}$ -disubstituierter, N-terminaler Aminosäuren in β -Peptiden gefunden, womit der in Schema 91 gezeigte Mechanismus noch plausibler wird.^[224] Ungewöhnlich ist allerdings das Ablaufen der Reaktion unter milden Bedingungen, i. e. keine Verwendung von Metallkatalysatoren und niedrige Temperaturen statt Erhitzen oder Bestrahlung.^[223]

Die Addition des aus einem Sauerstoffmolekül gebildeten Hydroperoxid-Radikals an die Indol-Enamin-Doppelbindung wurde nach gründlicher Recherche noch nie als Ausgangsschritt für die Retro-Mannich-Reaktion an 3-substituierten Indolen beobachtet. Bekannt sind Hydroxylierungen in 3-Position oder 2,3-Addition von Sauerstoff unter 1,2-Dioxetanbildung jeweils durch photochemische Umsetzung von Indolen mit Sauerstoff.^[225] Nach den Verschiebungen und der im HR-ESI-MS erhaltenen Masse wäre auch die Bildung eines 3-substituierten 2-Chinolons statt des Produkts **279** möglich gewesen. Diese Möglichkeit konnte jedoch durch 2D-NMR-Experimente ausgeschlossen werden und erschien auch vor dem Hintergrund der mechanistischen Überlegungen eher unwahrscheinlich. Das Indolinon **279** war eine stabile Verbindung und zeigte selbst nach einigen Wochen Lagerung unter Licht- und Sauerstoffeinwirkung bei Raumtemp. keine Zerfallserscheinungen. Die Bildung eines 3-Alkylidenindolinons aus einer β -Aminosäure ist prinzipiell die Umkehrung einer bekannten Synthesestrategie für β -Aminosäuren, bei der besagte Alkylidenindolinone in einer asymmetrischen Henry-Reaktion zunächst mit Nitroalkanen umgesetzt werden. Die gebildeten β -Nitroester werden dann reduktiv in die korrespondierenden β -Aminosäuren umgewandelt, wobei diese Strategie für eine $\beta^{3,3}$ -Disubstitution bislang nicht erfolgreich war (vgl. Kap. 2.3.5).^[77] 3-Alkylidenindolinone werden hingegen häufig über Wittig-verwandte Reaktionen an Isatinen dargestellt^[226c] und sind interessante Leitstrukturen in der Medikamentenentwicklung, da sie zytotoxisches Potential aufweisen. Die Wirkweise einiger Derivate als Kinase-Hemmer führte in den letzten Jahren zu reger Erforschung dieser Substanzklasse sowohl im akademischen als auch im industriellen Umfeld.^[226] Möglicherweise könnte auch das Alkylidenindolinon-Derivat **279** eine medizinische Wirkung aufweisen, was jedoch nicht untersucht wurde.

[223] Ausgewählte Arbeiten zur Anwendung der ringöffnenden Retro-Mannich-Reaktion: a) J. D. White, D. C. Ihle, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1081-1084. b) L. Huang, L.-X. Dai, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5793-5796. c) Y. Xia, L. Lin, F. Chang, Y. Liao, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 12416-12420; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12228-12232.

[224] J. V. Schreiber, M. Quadroni, D. Seebach, *Chimia* **1999**, 53, 621-626.

[225] S. P. Roche, J.-J. Y. Tendoung, B. Tréguier, *Tetrahedron* **2015**, 71, 3549-3591.

[226] a) S. Hauf, R. W. Cole, S. LaTerra, C. Zimmer, G. Schnapp, R. Walter, A. Heckel, J. van Meel, C. L. Rieder, J.-M. Peters, *J. Cell Biol.* **2003**, 161, 281-294. b) G. J. Roth, R. Binder, F. Colbatzky, C. Dallinger, R. Schlenker-Herceg, F. Hilberg, S.-L. Wollin, R. Kaiser, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 1053-1063. c) C.-T. Chiou, W.-C. Lee, J.-H. Liao, J.-J. Cheng, L.-C. Lin, C.-Y. Chen, J.-S. Song,

Obwohl die Bildung des Produkts **279** unter mechanistischen Gesichtspunkten faszinierend ist, konnte jedoch das Hemiasterlin-Derivat **281** nicht isoliert werden. Auch bei der oben erwähnten Umsetzung unter Sauerstoff- und Wasserausschluss wurde das Produkt per DC-MS nur in Spuren detektiert, während sich bei verlängerter Reaktionszeit eine Mischung mehrerer Zerfallsprodukte bildete, die sich säulenchromatographisch nicht in angemessener Weise auftrennen ließ. Bemerkenswert ist jedoch die in der DC-MS-Analyse gemachte Beobachtung, dass sämtliche Zerfallsprodukte eine etwas höhere Masse als das Indolinon **279** aufwiesen. Die Annahme liegt nahe, dass es ohne Vorliegen von Sauerstoff gar nicht zur vollständigen Abspaltung der Iminiumeinheit **284** kommt, sondern vom intermediär gebildeten Hemiasterlin-Derivat **281** möglicherweise nur Methyamin abgespalten wird (erkennbar war bei allen Produkten über die "Stickstoffregel" der Verlust eines Stickstoffatoms). Das so gebildete, tertiäre Carbokation könnte dann in einer Reihe von unerwünschten Reaktionen weiterreagieren. Einen möglichen Weg zum „umgelagerten Hemiasterlin“ **281** stellte diese Route jedoch nicht dar, sodass auch in Anbetracht der zeitlichen Beschränkungen dieser Arbeit die Synthese der Verbindung **281** nicht weiter verfolgt wurde. Möglicherweise könnte eine nicht-saure Boc-Entschützung z. B. mittels $\text{CAN}^{[227]}$ oder $\text{KO}^t\text{Bu}^{[212]}$ der Schlüssel zur erfolgreichen Darstellung des Derivats **281** sein.

M.-H. Wu, K.-S. Shia, W.-T. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 98, 1-12. d) Z. Song, C.-P. Chen, J. Liu, X. Wen, H. Sun, H. Yuan, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 809-819.

[227] J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, G. H. Hakimelahi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2035-2038.

3.2.2 NMR-Spektren, Kristallstruktur und CD-Spektrum von Hemiasterlin

In Abbildung 21 und Abbildung 22 sind die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des erhaltenen Naturstoffs **9** nach HPLC-Aufreinigung gezeigt.

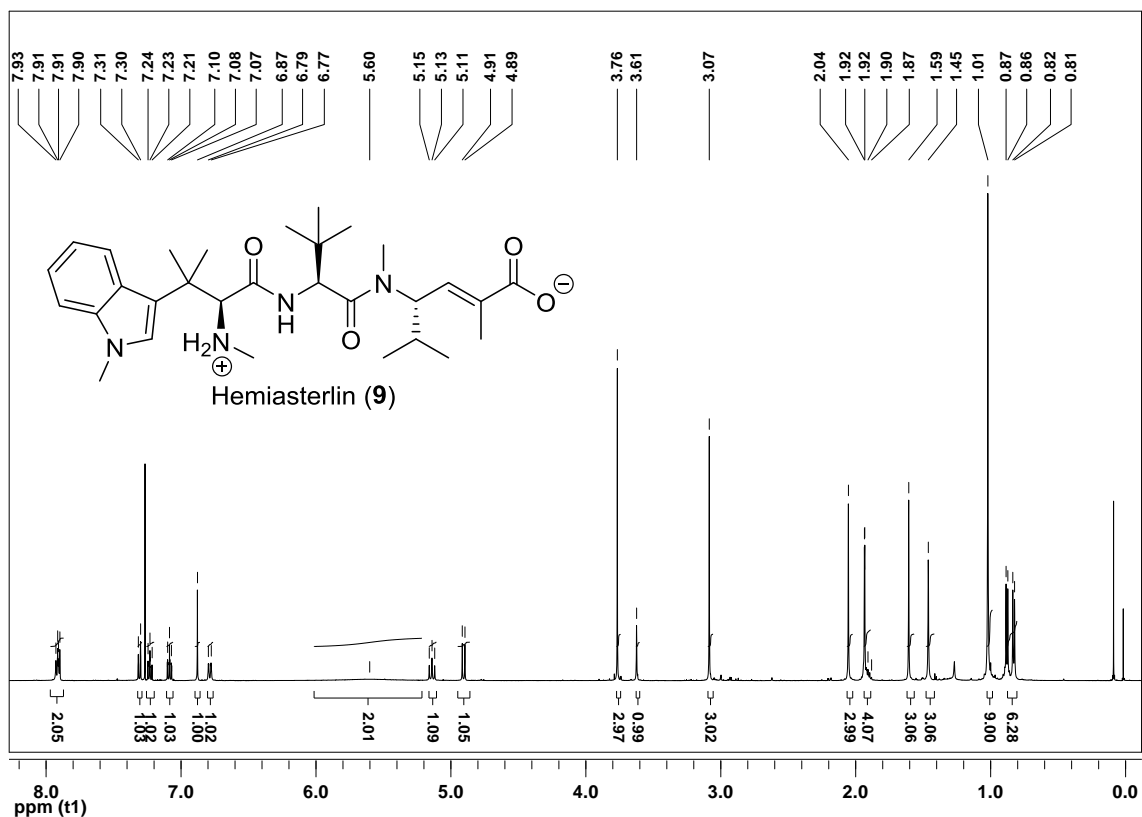


Abbildung 21: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz, CDCl_3) von Hemiasterlin (**9**).

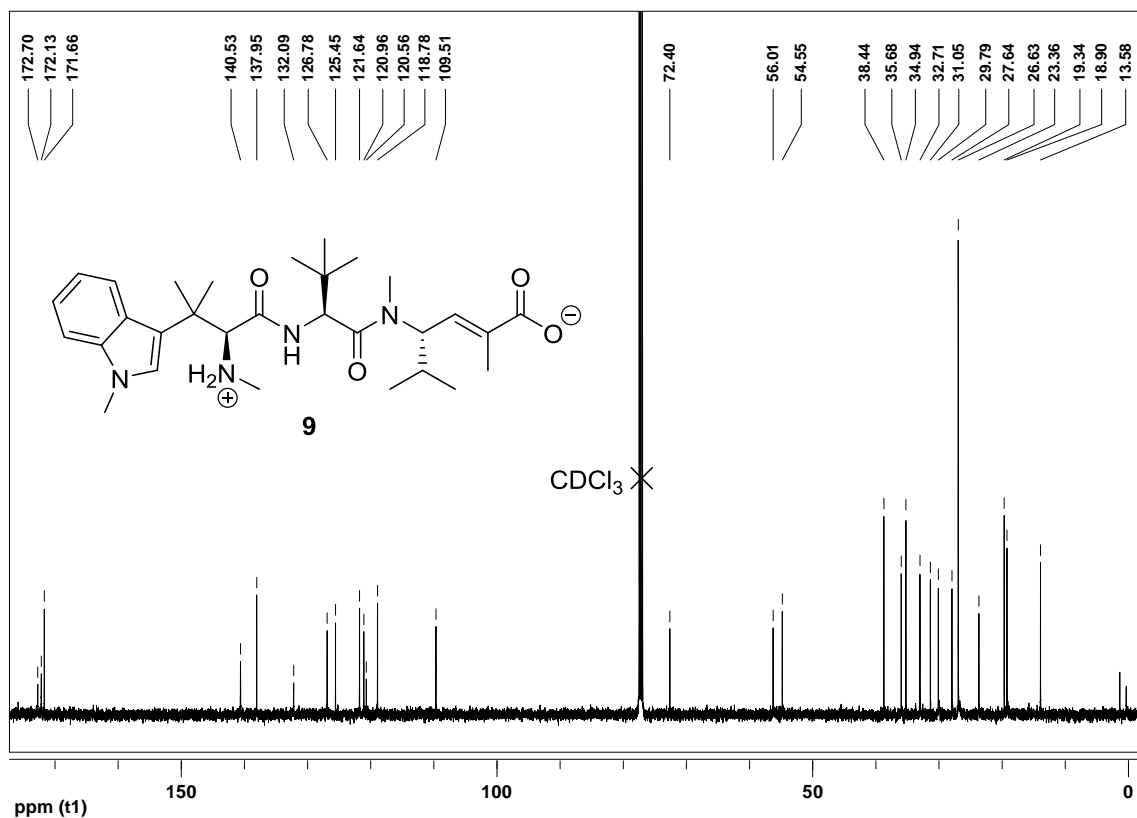


Abbildung 22: ^{13}C -NMR-Spektrum (125 MHz, CDCl_3) von Hemiasterlin (**9**).

Die Kenntnis zur Konformation des Naturstoffs **9** basiert neben einigen Modeling- und NMR-Studien am Derivat HTI-286 (**26**)^[50-52] auf der Kristallstruktur des Hemiasterlin-Methylesters, die Andersen et al. 1996 lösen konnten.^[25] Allerdings ist hier kritisch zu bedenken, dass es sich bei Hemiasterlin (**9**) um eine zwitterionische Struktur handelt. Durch sich daraus ergebende intra- und intermolekulare Wechselwirkungen der kat- und anionischen Gruppen könnte sich die Struktur des „freien“ Hemiasterlins (**9**) mehr oder weniger stark vom nicht zwitterionischen Methylester unterscheiden. Somit wurde im Rahmen dieser Arbeit einige Anstrengung auf das Züchten eines für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Einkristalls von Naturstoff **9** verwendet, wobei dieses Unterfangen schließlich durch ein extrem langsames Eindampfen einer methanolischen Lösung (1 mL MeOH über acht Wochen) gelang. Die Strukturverfeinerung ergab zwei unabhängige Moleküle in der Elementarzelle, die sich jedoch konformationell sehr ähnlich wären. Abbildung 23 zeigt die Struktur eines dieser Moleküle (links) im Vergleich zur Struktur des von Andersen et al. vermessenen Hemiasterlin-Methylesters (rechts).^[25] Interessanterweise sind die geladenen Gruppen des Hemiasterlins (**9**), d. h. die NH_2Me^+ -Teilstruktur am C11-Kohlenstoffatom sowie die Carboxylatgruppe, in der Kristallstruktur räumlich nicht angenähert, was zumindest im Festkörper eine andere Struktur als die des von Kashman et al. postulierten „zyklische Zwitterions“ nahelegte.^[17] Überraschend ist der Vergleich mit der publizierten Struktur des Hemiasterlin-Methylesters.^[25] Im Bereich des *tert*-Leucins und der γ -Aminosäure sind beide Strukturen sehr ähnlich. Lediglich die Carboxylfunktion bzw. die Methylester-Gruppe sind etwas unterschiedlich angeordnet. Interessanter ist hingegen, dass die Tetramethyltryptophan-Einheit im Methylester im Vergleich zum freien Hemiasterlin deutlich anders ausgerichtet ist. Das bei beiden Verbindungen stark konservierte Motiv des nichtaromatischen Dipeptids ist ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich bei dieser Teilstruktur um das hauptsächliche Pharmakophor handelt.

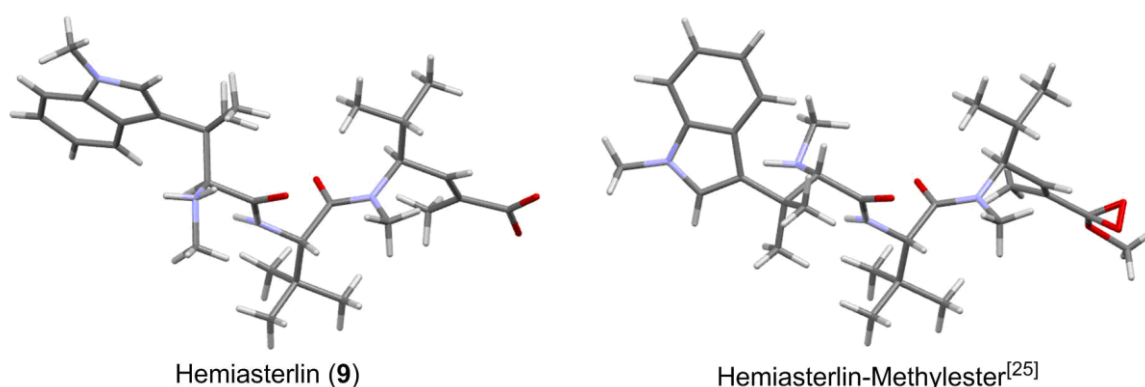


Abbildung 23: Vergleich der in dieser Arbeit erhaltenen Kristallstruktur von Hemiasterlin (**9**) mit der des von Andersen et al. vermessenen Methylesters.^[25]

Andererseits ist eines der entscheidendsten Elemente für eine hohe Bioaktivität die zum C12-Amid-Carbonylkohlenstoffatom β -ständige Dimethylsubstitution, die so oder so ähnlich in Naturstoff **9** und seinen Derivaten **26** und **27** enthalten ist.^[30,36] Auch der Hemiasterlin-Methylester weist eine annähernd so hohe Zytotoxizität wie der Naturstoff **9** selbst auf (CYTO IC_{50} 0.5 nM bzw. 0.3 nM). Vor diesem Hintergrund war die scheinbare konformationelle

Flexibilität der Tetramethyltryptophan-Teilstruktur, die sich aus dem Vergleich der Röntgenkristallstrukturen ergab, überraschend. Sie lässt darauf schließen, dass bei der Bindung von Hemiasterlin (**9**) an das Target Tubulin eine bestimmte, stabile Konformation durch Rotation der Tetramethyltryptophan-Einheit eingenommen wird. Die Kristallstrukturen zeigen eindrucksvoll, dass die aus Strukturoptimierungs- und SAR-Modeling-Ansätzen ermittelte Ausrichtung der Phenylgruppe von HTI-286 (**26**) sehr ähnlich zu der im Kristall des Naturstoffs **9** beobachteten Ausrichtung der Tetramethyltryptophan-Einheit ist. Eine computerchemische Konformationsanalyse von großen Naturstoffen wie Tripeptid **9** sollte daher auch bei Vorliegen einer Röntgenkristallstruktur stets den Ausgangspunkt für Strukturoptimierungen bilden.^[30-32,36]

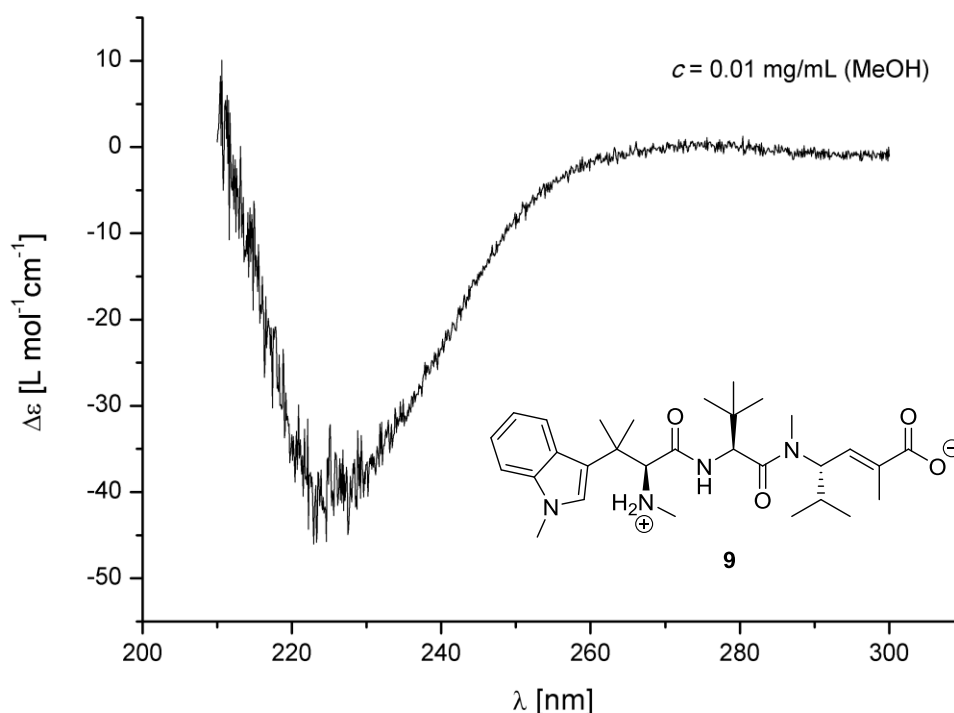


Abbildung 24: CD-Spektrum von Hemiasterlin (**9**).

Außerdem konnte von Hemiasterlin (**9**) ein CD-Spektrum aufgezeichnet werden (Abbildung 24). Im Bereich von 290 nm, in dem in den gemessenen UV-Spektren von Hemiasterlin (**9**) und seinen Präkursoren in der Regel eine Absorptionsbande sichtbar war, zeigte sich kein merklicher Ausschlag. Der Hauptpeak wurde stattdessen bei ca. 225 nm mit einem molaren CD-Extinktionskoeffizienten von $\Delta\epsilon = -40 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ detektiert.

3.2.3 Zytotoxizitäts- und Fluoreszenzmikroskopie-Assay von Hemiasterlin

Neben Hemiasterlin (**9**) sollte das 11-Epimer **277**, welches bisher noch nicht zugänglich gewesen war, in einem Zytotoxizitäts-Assay getestet werden. Erwartet wurde hier eine deutlich schwächere Zytotoxizität als für den Naturstoff **9**, da Andersen et al. für das entsprechende Trimethylphenylalanin-Epimer von HTI-286 (**26**) eine mittlere Zytotoxizität von $\text{IC}_{50} = 25 \text{ nM}$ verglichen mit 0.08 nM für HTI-286 (**26**) bestimmt hatten.^[30] Bei Bestätigung der erwarteten,

hohen Bioaktivitäten sollten die abgestorbenen Krebszellen außerdem über eine geeignete fluoreszenzmikroskopische Messung sichtbar gemacht werden.^[228]

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse des ersten Zytotoxizitätsassays. Evaluiert wurde die Zytotoxizität von **9** und **277** gegenüber fünf verschiedenen Zelllinien. Dabei handelte es sich um die Fibroblast-Zelllinien L929 (Maus) und FS4-LTM (Mensch) und um die drei menschlichen Krebszelllinien KB3-1 (Zervix), MCF-7 (Brust) und A549 (Lunge). Die Zellen wurden mit verschiedenen Konzentrationen der beiden Verbindungen **9** bzw. **277** für fünf Tage in einer 384-Well-Plate behandelt und anschließend die in Tabelle 15 angegebenen IC₅₀-Werte durch Färbung der Zellpopulationen mit 4-[3-(4-Iodphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzol-Disulfonat (WST-1) und anschließender spektrophotometrischer Analyse der Zellviabilität in einem Tecan®-Microplate-Reader bestimmt. Dabei konnte die berichtete Zytotoxizität von Hemiasterlin (**9**) bestätigt werden. Bei den L929-, KB3-1- und MCF-7-Zelllinien wurden IC₅₀-Werte im subnanomolaren Bereich bestimmt, während Naturstoff **9** auch gegen die anderen beiden Zelllinien im niedrigen einstelligen, nanomolaren Bereich aktiv war. Analog zu den von Andersen et al. für die Trimethylphenylalanin-Derivate durchgeführten Tests war das 11-Epimer **277** des Naturstoffs weniger zytotoxisch mit einer um einen Faktor 10-100 attenuierten Aktivität, aber für alle Zelllinien noch im niedrigen bis mittleren nanomolaren Bereich wirksam. Die Kontrollsubstanz Staurosporin, die bekanntermaßen Caspase-induzierte Apoptose auslöst, war um den Faktor 100-1000 weniger aktiv als der Naturstoff **9**.^[228]

Tabelle 15: Zytotoxizitätsassay von Hemiasterlin (**9**) und 11-Epimer **277**.^[228]

	L929	KB3-1	MCF-7	FS4-LTM	A549
Hemiasterlin (9)	0.4 nM	0.1 nM	< 0.2 nM	4 nM	2 nM
11- <i>epi</i> -Hemiasterlin (277)	10 nM	5 nM	20 nM	41 nM	44 nM
Staurosporin (Kontrolle)	< 0.2 µM	< 0.2 µM	< 0.2 µM	0.4 µM	0.2 µM

Die L929-Zellpopulationen konnten nach der WST-1-Zellviabilitätsmessung für die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung der Zellkerne genutzt werden. Dazu wurden die von den Überständen befreiten Zellrasen zunächst mit PBS-Puffer gewaschen und mit 50% aq. EtOH für 30 min fixiert. Nach der Addition von 25 µL einer Lösung des Farbstoffs 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI) mit $c = 2 \mu\text{g/mL}$ wurden die Proben unter einem Zeiss Axiovert 35-Fluoreszenzmikroskop in 200x Vergrößerung betrachtet und Bilder mit einer Nikon D3500-Kamera aufgenommen.^[228] Zwei dieser Bilder sind in Abbildung 25 gezeigt. Deutlich zu sehen ist, dass bei einer Hemiasterlin-Konzentration von $c = 0.02 \text{ nM}$, also unterhalb des IC₅₀-Werts von $c = 0.4 \text{ nM}$, die Zellkerne intakt geblieben sind (linkes Bild). Anders stellt sich die Situation bei Behandlung mit 0.63 nM Hemiasterlin (**9**) dar. Hier ist bei gleicher Vergrößerung eine deutliche Fragmentierung der Zellkerne zu erkennen (rechtes Bild), die auf den Tod der Zellen hinweist.

[228] Die Biotests wurden von der Forschungsgruppe von Prof. Dr. Mark Brönstrup am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig durchgeführt. Die Substanzen wurden vom Verfasser dieser Arbeit in aufbereiteter Form zur Verfügung gestellt.

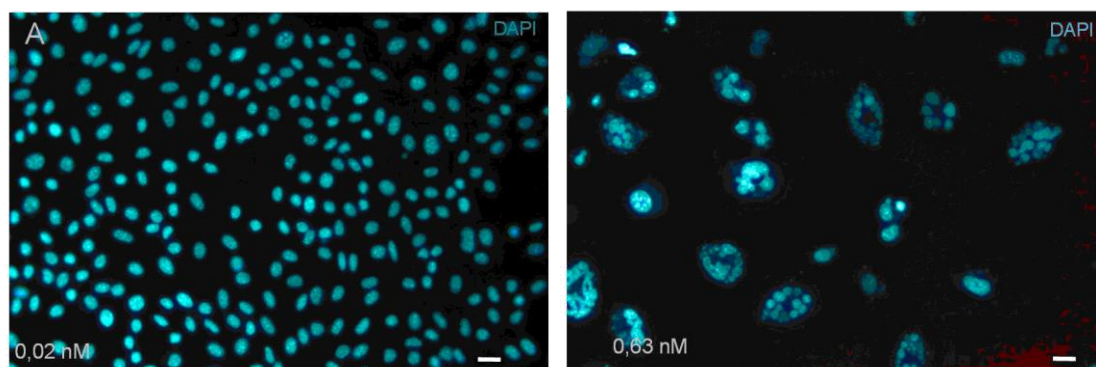


Abbildung 25: Zellkernuntersuchung von mit Hemiasterlin (**9**) behandelten L929-Zellen (DAPI-Färbung der DNA, Strichlänge unten rechts: 20 µm).^[228]

Die hohe Zytotoxizität von Hemiasterlin (**9**) stellt gleichzeitig das größte Hindernis bei der Entwicklung der Substanz als zytostatischen Wirkstoff dar. Extrem potente Verbindungen verfügen im Umkehrschluss über ein sehr geringes therapeutisches Fenster, in dem die erwünschte Wirkung, i. e. Wachstumshemmung oder Remission eines Tumors, eintritt, während die unerwünschte, nicht-spezifische Toxizität auch gegenüber gesunden Zellen tolerierbar bleibt. In den letzten Jahren wird daher verstärkt die Applikation solcher hochpotenter Moleküle in Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADCs) erforscht, bei der tatsächlich auch Hemiasterlin-Derivate wie E7974 (**27**) eingesetzt werden.^[229] Mit den Möglichkeiten dieser neuen Klasse von Therapeutika, kombiniert mit der vorgestellten, effizienten Synthese von Hemiasterlin (**9**), wäre die Entwicklung von Hemiasterlin-ADCs ein hochinteressanter Ansatzpunkt für weitere Forschung.

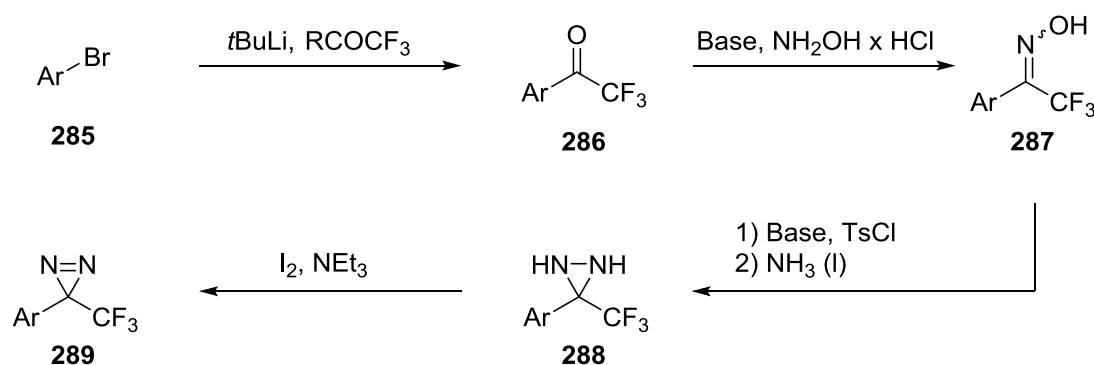
3.3 Arbeiten zur Diazirinylierung von Tetramethyltryptophanen

Im Fokus stand nach der erfolgreichen Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) die Funktionalisierung des Naturstoffs mit einem photoaktivierbaren Brunner-Diazirin. Dieses Derivat könnte in einem PAL-Experiment dazu genutzt werden, die genaue Bindungsstelle des Moleküls an Tubulin aufzuklären. Für HTI-286 (**26**), das Hemiasterlin-Derivat, bei dem die Tetramethyltryptophan-Einheit durch eine Trimethylphenylalanin-Teilstruktur ersetzt wurde, wurden wie erwähnt bereits umfangreiche Studien sowohl auf computerchemischer als auch auf PAL-Basis durchgeführt.^[50-52] Bei einer während der Durchführung dieser Arbeit erschienenen Publikation war es sogar gelungen, einen Cokristall von HTI-286 (**26**) mit einem speziellen Tubulin-Komplex zu erhalten und diesen röntgenkristallographisch zu untersuchen.^[53] Während damit der ursprünglich erhoffte Erkenntnisgewinn durch ein PAL-Experiment von Hemiasterlin (**9**) mit Tubulin nur noch als gering einzustufen war, war die Darstellung des „Photo-Tetramethyltryptophans“ **293** (Schema 93) dennoch äußerst reizvoll. Zum einen könnte die entwickelte Syntheseroute ihr Anwendungspotential durch die Übertragung auf sehr empfindliche Diazirin-Substrate beweisen, welche mit den vorherigen Synthesen des Tetramethyltryptophans **57** vermutlich inkompatibel wären.^[30,54-57] Zum anderen wäre insbesondere, da bereits eine Röntgenstrukturanalyse (RSA) des Hemiasterlin-

[229] M. Harada, M. Tsuchiya, R. Miyazaki, T. Inoue, R. Tanaka, Y. Yanagisawa, M. Ito, Y. Ito, K. Naito, AACR; *Cancer Res.* **2016**, 76, Abstract Nr. 1368.

Derivats **26** mit Tubulin durchgeführt wurde, ein PAL-Experiment mit einem auf Photoderivat **293** basierenden „Photo-Hemiasterlin“ interessant. So könnte direkt die Effizienz der PAL-Methodik evaluiert werden, indem die mittels PAL ermittelte Bindungsstelle mit der RSA-bestimmten verglichen würde. Die experimentell bestätigte, hohe Zytotoxizität von Hemiasterlin (**9**) (vgl. Kap. 3.2.3) ließ darauf hoffen, dass auch ein Photo-Hemiasterlin mit Photo-Tetramethyltryptophan **293** seine biologische Wirkung im Vergleich zum Ursprungsmolekül **9** nicht vollständig einbüßen würde. Auch zur Selektivität der Photoreaktion, welche bei PAL-Experimenten oft nur geringfügig untersucht wird, könnten noch wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden. Daher wurde entschieden, ein Photo-Tetramethyltryptophan **293** herzustellen und dieses zum „Photo-Hemiasterlin“ umzusetzen.

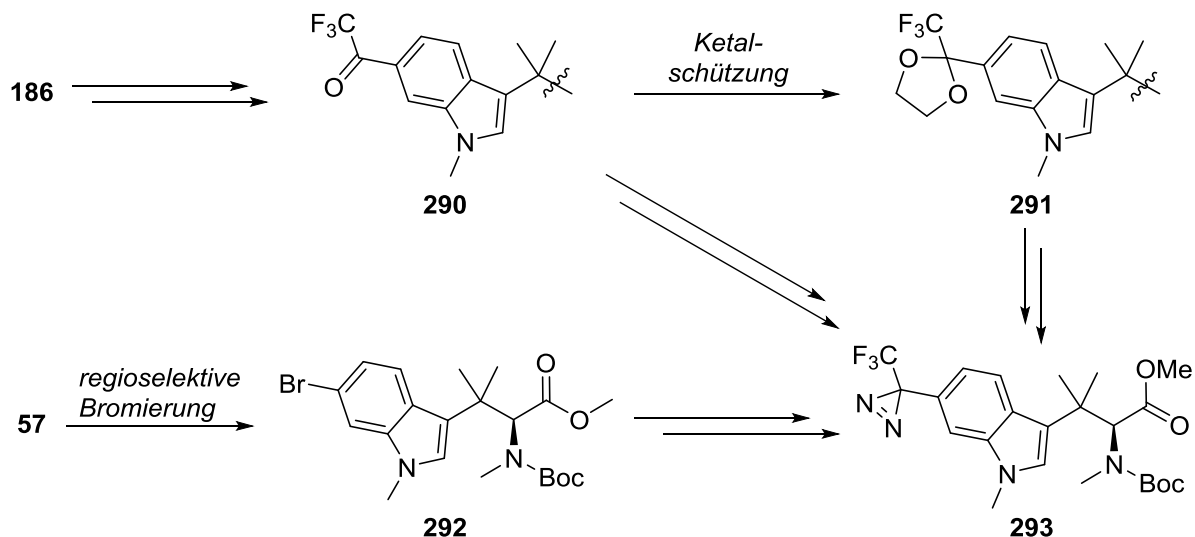
Die „klassische“ Synthese eines Brunner-Diazirins^[46,115] beginnt ausgehend von einem Arylhalogenid **285**, das zunächst einem Brom-Lithium-Austausch unterworfen wird. Die lithiierte Spezies reagiert mit einem elektrophilen Trifluoracetylreagenz (RCOCF_3) zur Trifluoracetylverbindung **286**. Diese wird mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in das Oxim **287** überführt. Nach einer in situ-Umwandlung in das Tosyloxim und dessen Umsetzung in flüssigem Ammoniak wird Diaziridin **288** gebildet, aus dem durch Oxidation Diazirin **289** erhalten wird (Schema 92).



Schema 92: Klassische Synthese eines Brunner-Diazirins **289**.^[46,115]

Für die Synthese der diazirinylierten Verbindung **293** ergaben sich unter Berücksichtigung der in Schema 92 gezeigten Bedingungen mehrere mögliche Ansätze (Schema 93). Die am einfachsten durchführbare Möglichkeit wäre eine direkte, selektive Monobromierung am Indol-C6-Kohlenstoffatom des Andersen-Intermediats **57**. Die bromierte Aminosäure **292** würde dann nach der obigen Sequenz in fünf Stufen in das diazirinylierte Tetramethyltryptophan **293** überführt werden. Ein Nachteil dieser Vorgehensweise wäre allerdings, dass die funktionell relativ elaborierte Verbindung **292** im nächsten Schritt mit hoch reaktivem *tert*-Butyllithium umgesetzt werden müsste, wobei das Risiko für unerwünschte Nebenreaktionen relativ hoch wäre. Daher wäre möglicherweise ein zweiter Weg vorteilhafter, bei dem zunächst nur ein Teil der Diazirinsynthese durchlaufen würde und während der bei Abschnitt 3.1.4 beschriebenen Überführung in das Tetramethyltryptophan **57** auf einer geeigneten Zwischenstufe die Fertigstellung der Diazirinsynthese erfolgte. Am geeignetsten wäre das Trifluoracetylketon **290**, da alle weiteren Schritte der Diazirinsynthese unter relativ milden Bedingungen abliefen und das elektronenarme Keton **290** nicht besonders anfällig für unerwünschte Reaktionen wäre. Das größte Risiko wäre die Reduktion zum chemisch schwer

weiter umzusetzenden Trifluoracetylalkohol, zu der es sowohl bei der in Abschnitt 3.1.4 beschriebenen Hydroborierung als auch bei der organokatalysierten α -Hydrazinierung oder der N-N-Spaltung mit Wasserstoff-Überdruck kommen könnte. Daher wäre auch denkbar, das Trifluoracetylketon mit einer geeigneten Schutzgruppe z. B. als Ketal **291** zu schützen, um nach Durchlaufen der reduktiven Schritte die Schutzgruppe wieder zu entfernen und das Diazirin **293** zu synthetisieren. In allen Fällen wäre es sinnvoll, das Diazirin aufgrund seiner hohen Reaktivität und geringen Stabilität möglichst spät in der Synthese zu installieren.



Schema 93: Mögliche Ansätze zur Synthese des "Photo-Tetramethyltryptophans" **293**.

Eine ausführliche Recherche zur regioselektiven C6-Bromierung von Indolen zeigte, dass diese Transformation bislang kaum gelungen war. Zwar gibt es einige Berichte, in denen mit klassischen chemischen Verfahren eine Indol-Teilstruktur am C6-Kohlenstoffatom funktionalisiert wurde, jedoch wurden stets schlechte Ausbeuten oder Regioselektivitäten berichtet.^[230] Generell ist die selektive elektrophile Funktionalisierung am C6-Kohlenstoffatom schwierig, da der Pyrrolteil des Indols gegenüber Elektrophilen deutlich reaktiver ist und selbst bei dessen Abschirmung eher eine C-H-Funktionalisierung am C7-Kohlenstoffatom beobachtet wird. Mit sperrigen, dirigierenden Gruppen am Indol-Stickstoffatom kann teilweise eine C6-Funktionalisierung erreicht werden.^[231] Enzymatische Verfahren mit thermisch relativ stabilen Tryptophan-6-Halogenasen^[232] wären äußerst vielversprechend für die direkte C6-Bromierung von Tryptophan **57**, allerdings ist bisher keines der Enzyme kommerziell erhältlich und ohne biotechnologische Verfahren in der chemischen Synthese anwendbar. Die einzige Arbeit, in der die regioselektive, chemische C6-Bromierung eines N1-C3-disubstituierten Indols gut gelang, war ein Patent von 2016. Dort führte die Kombination von einem Äquivalent NBS als Bromquelle sowie Trifluormethylbenzol als Lösungsmittel nach zwei Stunden Erhitzen unter Rückfluss ausgehend von 1-*tert*-Butyl-3-methylindol zur exklusiv in C6-Position bromierten

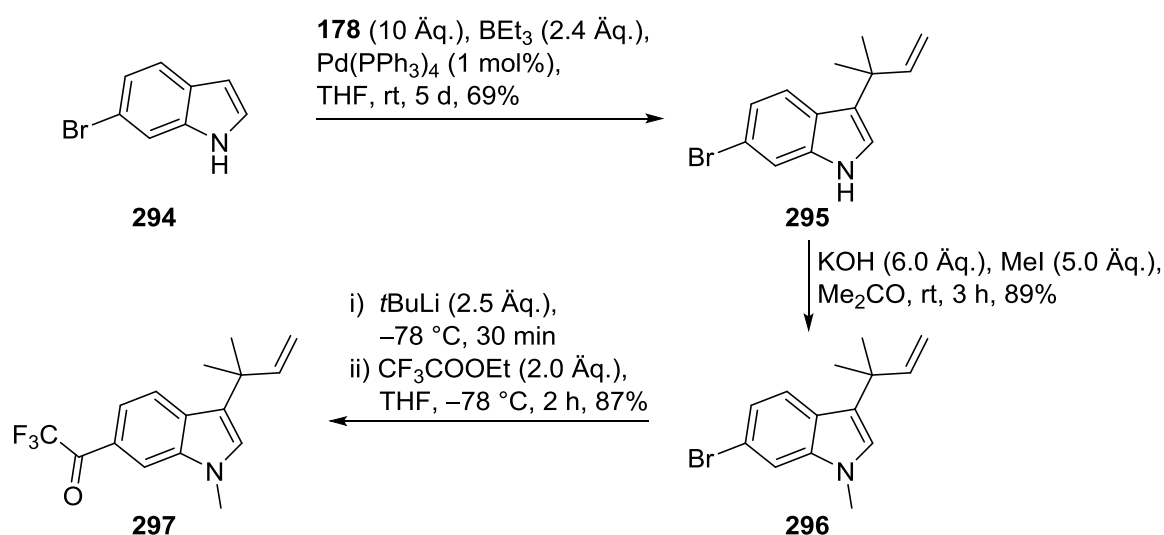
[230] a) F. Y. Miyake, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2121-2123. b) T. Lindel, L. Bräuchle, G. Golz, P. Böhrer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 283-286.

[231] Y. Yang, R. Li, Y. Zhao, D. Zhao, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8734-8737.

[232] B. R. K. Menon, J. Latham, M. S. Dunstan, E. Brandenburger, U. Klemstein, D. Leys, C. Karthikeyan, M. F. Greaney, S. A. Shepherd, J. Micklefield, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9354-9361.

Verbindung in 63% Ausbeute.^[233] Beim Versuch, diese Bedingungen auf das Andersen-Intermediat **57** anzuwenden, zeigte sich nach kurzer Zeit auf der DC die unselektive Bildung vieler Produkte. Per DC-MS konnten diese als hauptsächlich mehrere monobromierte und dibromierte Verbindungen bestimmt werden. Die regioselektive Bromierung von Andersen-Intermediat **57** erschien somit als unmöglich durchzuführen, sodass die anderen oben vorgestellten Strategien verfolgt wurden. Eine Alternative, die noch getestet werden könnte, wäre die regioselektive C6-Bromierung der Aminosäure, die Baran et al. mit Tryptophan-Derivaten gelang.^[234] Die entstandene Borspezies würde dann nicht in das Bromid **292**, sondern nach einer Methode von Yamamoto et al. direkt in das Trifluoracetylketon überführt.^[235]

Um die anderen Syntheserouten verfolgen zu können, musste das Trifluoracetylketon **297** dargestellt werden. Dazu wurde zunächst 6-Bromindol (**294**) synthetisiert^[115] und anschließend der in Schema 46 gezeigten *tert*-Prenylierung unterworfen. Mit den für die *tert*-Prenylierung von Indol (**179**) optimierten Bedingungen gelang erfreulicherweise auch eine regioselektive Umsetzung des 6-Bromindols (**294**), wenngleich eine lange Reaktionszeit von 5 Tagen bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz erforderlich war. Zum Erzielen der guten Ausbeute von 69% für diesen Schritt war erneut wie beim Indol (**179**) beobachtet eine hohe Reinheit des Edukts **294** elementar. Der letzte Schritt in dessen Darstellung war eine Batcho-Leimgruber-Synthese, bei der zur Reduktion des Intermediats Titan(III)chlorid-Lösung zum Einsatz kam. Dabei entstand eine geringe Menge einer schwärzlichen, im ¹H-NMR-Spektrum nicht sichtbaren Verunreinigung, die sich auch mittels Säulenchromatographie nicht abtrennen ließ. Bei der *tert*-Prenylierung wurden mit diesen Chargen stets unter 40% Ausbeute erhalten, während eine vorherige Umkristallisation des Edukts **294** aus Heptan die Ausbeute auf besagte 69% verbesserte.



Schema 94: *Tert*-Prenylierung von 6-Bromindol (**294**) und Zugang zu Trifluoracetylketon **297**.

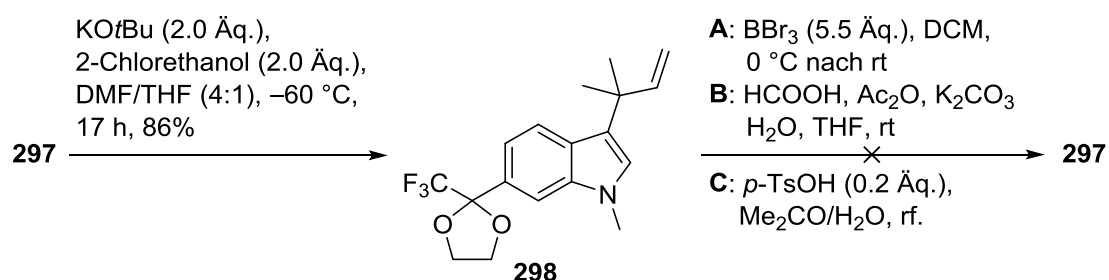
[233] A. F. Romero, S. R. Magnuson, R. Pastor, V. H.-W. Tsui, J. Murray, T. Crawford, D. J. Burdick, B. K. Albrecht, A. Cote, A. R. Taylor, C. G. Nasveschuk, Y. Leblanc, M. C. Hewitt, K. W. Lai, K. Chen, WO 2016/055028 A1, **2016**.

[234] Y. Feng, D. Holte, J. Zoller, S. Umekiya, L. R. Simke, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10160-10163.

[235] R. Kakino, I. Shimizu, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 371-376.

tert-Prenylbromindol **295** wurde *N*-methyliert und das *N*-Methylindol **296** anschließend in das Trifluoracetylketon **297** überführt (*t*BuLi, CF₃COOEt). Die Ausbeute war hierbei trotz der *tert*-Prenylseitenkette mit 87% exzellent und das Produkt wurde als neongelber, leuchtender Feststoff erhalten, der im UV-Spektrum bereits im knapp sichtbaren Bereich bei 382 nm ein Absorptionsmaximum zeigte (Schema 94).

Mit dem Trifluoracetylketon **297** in der Hand konnte die Ketalschützung als möglicherweise entscheidendes Puzzleteil einer Synthese von Photo-Tetramethyltryptophan **293** getestet werden. Da Trifluoracetylketone nur eine sehr geringe Elektronendichte am Carbonylkohlenstoffatom aufweisen, wurde statt der klassischen säurekatalysierten Varianten die Reaktion basisch durch Umsetzung von Keton **297** mit einem Halohydrin durchgeführt,^[236] wobei das Ketal **298** in 86% Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 95).^[238] Um den synthetischen Nutzen der Ketalschützung von Keton **297** zu beweisen, sollte ein Teil des Ketals **298** wieder in die Ausgangsverbindung **297** überführt werden. Sämtliche Versuche zu dieser Umwandlung verliefen wenig erbaulich und weder durch den Einsatz von Lewis- noch von Brønsted-Säuren konnte das Ketal **298** wieder gespalten werden.^[237] In allen Fällen wurde nur Verbindung **297** quantitativ reisoliert, sodass sich das Ketal **298** als nützliches Intermediat disqualifizierte.



Schema 95: Zugang zum Ketal **298** mit Entschützungsversuchen zurück zum Keton **297**.

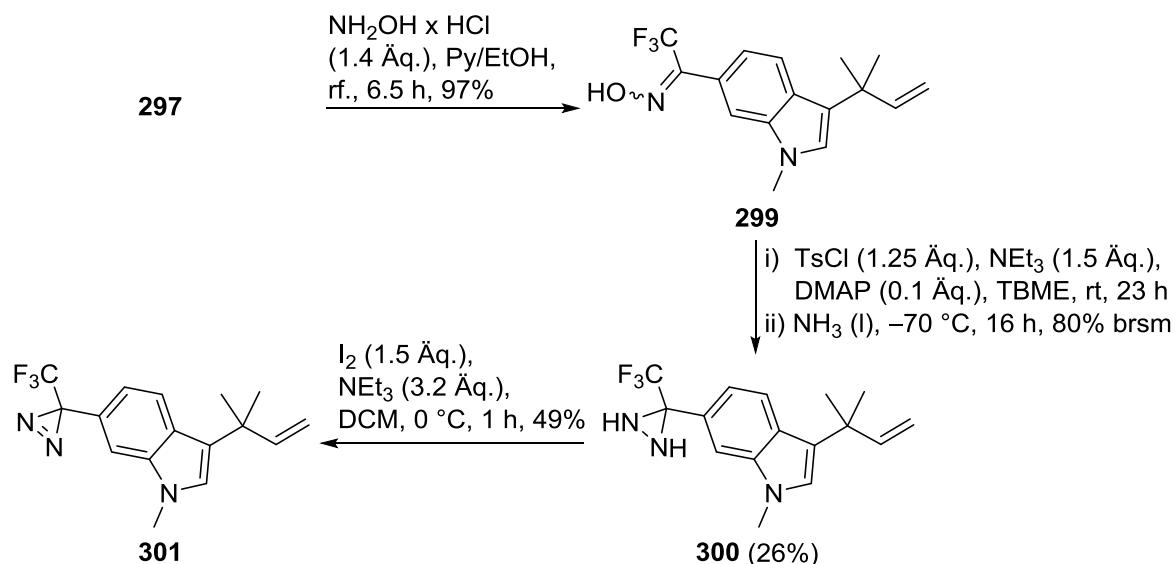
Bevor schließlich Trifluoracetylketon **297** der in Kapitel 3.1.4 beschriebenen Organokatalyse-route unterworfen wurde, sollte zunächst die generelle Möglichkeit der Einführung eines Diazirins am 3-*tert*-prenylierten Indol aufgezeigt werden. Trifluoracetylketon **297** wurde daher in 97% Ausbeute zunächst in das Oxim **299** überführt und dieses anschließend über die in Schema 92 beschriebene zweistufige Sequenz in das Diaziridin **300** transformiert.^[238] Die Bildung des Tosyloxims schien unvollständig abgelaufen zu sein, da Diaziridin **300** zwar erhalten wurde, aber im Verhältnis 1:2 mit Oxim **299** vorlag, was auf eine nur teilweise abgelaufene Tosylierung schließen ließ. Während die nicht optimierte Ausbeute an Diaziridin **300** nur 26% betrug, konnte durch Reisolierung des Edukts **299** eine Ausbeute von 80% basierend auf Rückgewinnung des Edukts angegeben werden (Schema 96). Nach einer

[236] M. Barbasiewicz, M. Makosza, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3745-3748.

[237] a) I. Shcherbakova, G. Huang, O. J. Geoffroy, S. K. Nair, K. Swierczek, M. F. Balandrin, J. Fox, W. L. Heaton, R. L. Conklin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2537-2540. b) A. B. Koldobskii, E. V. Solodova, P. V. Verteletskii, I. A. Godovikov, V. N. Kalinin, *Tetrahedron* **2010**, 66, 9589-9595. c) S. Courtney, WO 2013/093484 A1, **2013**.

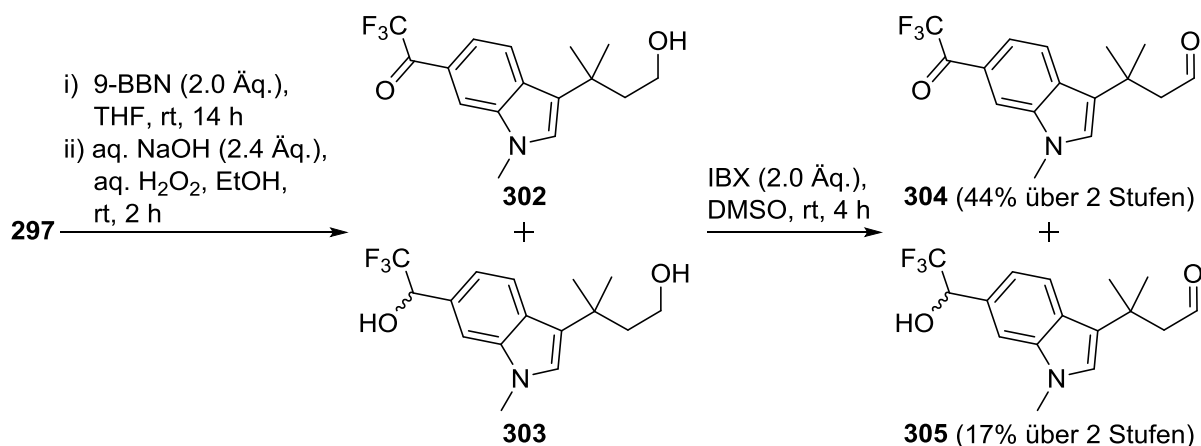
[238] Die erstmalige Synthese der Verbindungen **296**, **297**, **298** und **299** gelang J. Kielhorn, Bachelorarbeit, TU Braunschweig, Braunschweig, **2015**.

Oxidation des Dreirings wurde Diazirin **301** in 49% Ausbeute erhalten. Da Diazirin **301** nicht als wirklich lohnende Vorstufe für die Synthese des Photo-Tetramethyltryptophans **293** angesehen wurde, wurden die letzten drei Schritte nur einmal durchgeführt und könnten möglicherweise in puncto Ausbeute und Umsatz noch verbessert werden. Die Darstellung des Diazirins **301** hatte jedoch gezeigt, dass die Diazirin-Installation an *tert*-Prenylindolen prinzipiell möglich war.



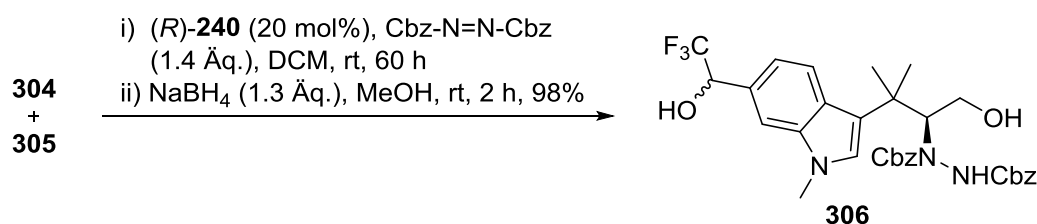
Schema 96: Synthese des Diazirins **301** mit nicht optimierten Ausbeuten.

Als letzte Herausforderung wurde die Umsetzung des Trifluoracetylketons **297** in der Organokatalyseroute angegangen. Die analog zu Schema 73 durchgeführte Umwandlung des *tert*-Prenylindols **297** in den Aldehyd **304** stellte sich als zweiseitiges Schwert heraus. Zwar betrug die Ausbeute gute 61% über zwei Stufen, allerdings handelte es sich um ein Gemisch der beiden Aldehyde **304** und **305**, da wie befürchtet bei der Hydroborierung die Ketogruppe des Produkts **302** teilweise zum Carbinol **303** reduziert worden war (Schema 97). Die beiden Aldehyde **304** und **305** ließen sich säulenchromatographisch trennen, wurden aber im nächsten Schritt als Gemisch eingesetzt, da dort erneut eine reduktive Transformation erfolgte und eine vollständige Reduktion des Ketons zum Carbinol vermutet wurde.



Schema 97: Synthese der Aldehyde **304** und **305** ausgehend von Trifluoracetylketon **297**.

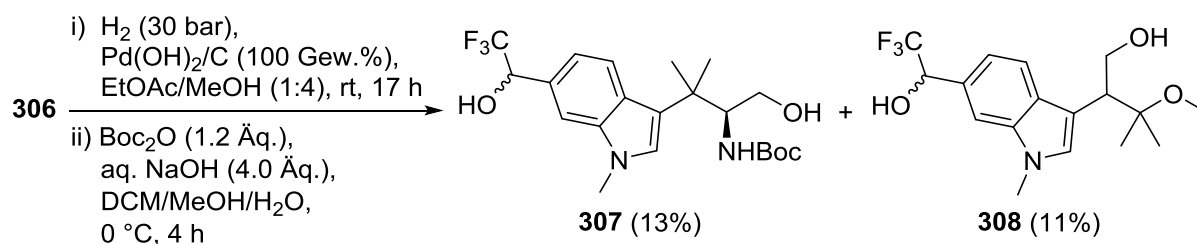
Diese Vermutung erwies sich als zutreffend, da nach der organokatalysierten α -Hydrazinierung mit dem Tetrazolkatalysator **240** und DBAD ausschließlich der Trifluormethylalkohol **306** als Produkt erhalten wurde. Die elektronenziehende CF_3 -Gruppe führt zu einer starken positiven Partialladung am Carbonylkohlenstoffatom des Trifluoracetylketons **297**, sodass die nukleophile Hydridübertragung zur Reduktion besonders begünstigt ist. Im Umkehrschluss ist die Reoxidation eines Trifluormethylalkohols zurück zum Keton schwierig, da klassische Oxidationsmethoden unter neutralen oder sauren Bedingungen oftmals aufgrund der nötigen Bildung eines intermediären, instabilen Carbokations versagen. Einige, zumeist relativ drastische Methoden wurden seit dem Jahr 2000 entwickelt.^[239] Die Ausbeute für die Hydrazinierung zum Produkt **306** war mit 98% exzellent (Schema 98), sodass die Oxidationsproblematik zunächst nicht als terminal für diese Route angesehen wurde.



Schema 98: Die α -Hydrazinierung der Aldehyde **304** und **305** lieferte Alkohol **306** als Produkt.

Entscheidender war die N-N-Spaltung des Hydrazindicarboxylats **306** mit Wasserstoff-Überdruck. Würde diese funktionieren, wären im folgenden Verlauf der Synthese nur noch eine Oxidation und eine Methylierung vonnöten, die für den Trifluormethylalkohol **307** kein Problem darstellen sollten (vgl. Schema 83). Wie in Schema 99 zu sehen ist, gelang die N-N-Spaltung und lieferte den Boc-Aminoalkohol **307**. Allerdings wurde dieser nicht als einziges Produkt erhalten, sondern im Gemisch mit dem Methylether **308**, welcher erneut durch den in Kapitel 3.1.1 beschriebenen 1,2-Arylschift gebildet worden sein musste. Da die Masse des Methylethers **308** bereits nach der Hydrierung mittels DC-MS detektiert wurde, mussten nach Abspaltung der Cbz-Schutzgruppen des Edukts **306** beide Hydrazin-Stickstoffatome beim 1,2-Arylschift zusammen abgespalten worden sein. Das tertiäre Carbokation würde dann durch das Lösungsmittel Methanol abgefangen. Die hier beobachtete Bildung des Methylethers **308** war ungewöhnlich, da eine komplette Abspaltung der Hydrazineinheit thermodynamisch nicht sonderlich günstig erschien. Die detektierte Masse nach der Hydrogenolyse wurde zunächst dem korrespondierenden freien Hydrazin zugeordnet, welches auch bei den nicht trifluoracetylierten Analoga per DC-MS gefunden worden war und die gleiche Masse wie das Umlagerungsprodukt hätte. Da bei den fluorierten Verbindungen eindeutig der Methylether **308** dieser Masse entsprach, könnte auch für den in Schema 82 (Kap. 3.1.4) beschriebenen Ablauf gar nicht das freie Hydrazin **270**, sondern das Methylether-Nebenprodukt detektiert worden sein. Während diese Beobachtung nichts an den in Schema 82 visualisierten, angenommenen Reaktionsgeschwindigkeiten bei den einzelnen Hydrierungen ändert, zeigt sich dennoch, dass ein "Nachweis" einer Struktur rein über die Massenspektrometrie mit großen Unsicherheiten behaftet ist.

[239] C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11133-11148.

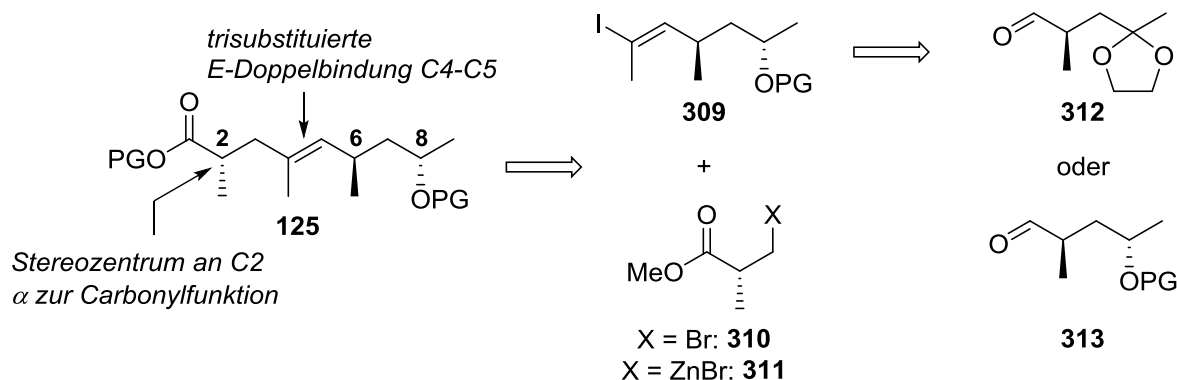


Schema 99: Die N-N-Spaltung an Alkohol **306** lieferte auch den umgelagerten Ether **308**.

Aufgrund zeitlicher Beschränkungen konnte die N-N-Spaltung nicht mehr wiederholt werden. Allerdings ist positiv hervorzuheben, dass der Boc-Aminoalkohol **307** bereits im ersten Versuch, wenngleich mit einer geringen Ausbeute von 13%, erhalten wurde. Bei einer sorgfältigen Optimierung der eingesetzten Katalysatormenge, des Lösungsmittels und des angelegten H_2 -Überdrucks (vgl. Tabelle 11) sollte es möglich sein, die Bildung des Methylethers **308** z. B. durch den Ersatz von Methanol durch ein nicht-nukleophiles Lösungsmittel größtenteils zu unterdrücken und außerdem die Ausbeute an Aminoalkohol **307** auf ein synthetisch nützliches Niveau zu steigern. Eine Synthese von Photo-Tetramethyltryptophan **293** und „Photo-Hemiasterlin“ scheint daher mit den in dieser Arbeit entwickelten Ansätzen absolut möglich und sollte in weiterführenden Arbeiten abgeschlossen werden.

3.4 Synthese des Tetraketid-Teils von Seragamid A

Das zweite Ziel dieser Arbeit war die Synthese des marinen Depsipeptids Seragamid A (**110**), welches ebenfalls hohe biologische Aktivitäten aufweist. Ein effizienter Zugang zum Tetraketid-Baustein **125** stellt das Fundament für eine erfolgreiche Synthese vieler Jasplakinolid-artiger Naturstoffe dar. Beim Zielmolekül **125** handelt es sich strukturell um eine Hydroxynonensäure mit vier stereogenen Zentren (inklusive der (*E*)-Doppelbindung). Für dessen stereoselektive Synthese wurden wie in Kap. 2.4.3 beschrieben bereits einige Strategien publiziert,^[110f,111] die jedoch fast alle aufwändige Trennung von Diastereomeren mittels MPLC oder HPLC erforderten. Außerdem existierten besonders für einen der Schlüsselschritte, die (*E*)-selektive Ausbildung der Doppelbindung zwischen C4- und C5-Kohlenstoffatom (Schema 100), nur wenige verschiedene Möglichkeiten, da dort in den meisten Arbeiten entweder eine HWE-Reaktion oder eine stereoselektive Ireland-Claisen-Umlagerung eingesetzt wurden. Die 1,2-Metallat-Umlagerung eines Alkenyl-Alkylcuprats war bereits von den Autoren als unzuverlässig beschrieben worden^[106f] und die Arbeit von Aggarwal et al. war unabhängig von einigen Nachteilen zum Zeitpunkt des Projektbeginns noch nicht erschienen.^[110f] Bei den HWE-basierten Ansätzen kam erschwerend hinzu, dass das stereogene Zentrum am C2-Kohlenstoffatom über eine asymmetrische Evans-Alkylierung angebracht werden musste.^[111]



Schema 100: Retrosynthetische Überlegungen für den Zugang zum Tetraketid **125**.

Deshalb wurde die Darstellung des Tetraketids **125** über eine völlig neue Synthesestrategie avisiert (Schema 100). Kernelement sollte eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung des (*E*)-Iodalkens **309** mit dem kommerziell erhältlichen, chiralen Bromid **310** sein. Am vielversprechendsten erschien eine Negishi-Kupplung,^[240] bei der Bromid **310** zunächst mit einer geeigneten Methode in das Zink-Homoenolat **311** überführt werden müsste. Die Organozinkspezies **311** war theoretisch auch kommerziell erhältlich, allerdings schlossen der hohe Preis des Zink-Homoenolats **311** (ca. 40 €/mmol gegenüber 6.50 €/mmol für Bromid **310**^[241]) und dessen geringe Lagerungsstabilität diese Möglichkeit aus. Bei Erfolg würde die Methode sowohl die C4-C5-Doppelbindung als auch das Stereozentrum am C2-Kohlenstoffatom des Zielmoleküls **125** unter milden Bedingungen in einem Schritt einführen. Die

[240] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. C. S. Chem. Commun.* **1977**, 683-684.

[241] Preise bei Sigma-Aldrich®, Katalognummern 499498 und 325090, abgerufen am 31.12.2017.

Organozinkspezies **311** wurde bereits erfolgreich in synthetischen Arbeiten eingesetzt.^[242] Logischer Vorläufer des (*E*)-Iodalkens **309** wäre ein Alkin, welches aus einem Aldehydvorläufer wie **312** oder **313** zugänglich sein sollte.

3.4.1 Versuchter Zugang über asymmetrische Alkylierung mit chiralen Auxiliaren

Als am besten geeignete synthetische Vorläufer des Iodalkens **309** wurden die Aldehyde **312** und **313** (Schema 100) angesehen. Das Kohlenstoffgerüst wurde als methyliertes 4-Oxopentanal aufgefasst, sodass eine schnelle Synthese über eine geeignete, asymmetrische Alkylierung ausgehend von Lävulinsäuremethylester (**318**) geplant wurde. Die Einführung einer Ketal-Schutzgruppe erschien notwendig, da bei einer meist über ein Enolat verlaufenden Alkylierung die Ketofunktion des Lävulinsäuremethylesters (**318**) als ebenfalls zur Enolatbildung neigend aufgefasst wurde. Das Kohlenstoffatom der Ketogruppe würde im Tetraketid **125** dem C8-Kohlenstoffatom entsprechen und dort statt einer Keto- eine Hydroxyfunktion besitzen. Ausgehend vom günstig verfügbaren Lävulinat **318** könnte vor der asymmetrischen Alkylierung daher auch zunächst die Ketogruppe stereoselektiv reduziert und mit einer Schutzgruppe versehen werden. Erfolgreiche Alkylierungen sowohl beim Einsatz von geschützten Hydroxyfunktionen als auch von Ketalen wurden bereits in der Literatur beschrieben.^[243] Allerdings erschien das acetalgeschützte Lävulinat **319** als geeigneter, da die stereoselektive Reduktion von rein aliphatischen Ketonen trotz einer Vielzahl von existierenden Methoden zumeist nur mit sehr schlechter Stereoselektivität möglich ist.^[244] Daher wurde Ketal **319** als Edukt verwendet.

Im nächsten Schritt musste eine geeignete Methode zur asymmetrischen Alkylierung (AAL) ausgewählt werden (Schema 101). Der Alkylierungsschritt wäre genauer eine Methylierung eines aliphatischen Substrats, sodass die ausgewählte Methode auch für nicht aktivierte, kleine Alkylhalogenide hohe Stereoselektivität aufweisen sollte. Die Evans-AAL über das chirale Oxazolidinon **315** wäre aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit der Auxiliare vorteilhaft, liefert aber zumeist für zwei aliphatische Reaktionspartner nur mittelmäßige Stereoselektivitäten.^[245] Bei der Enders-AAL würde anders als bei den anderen Methoden der aus dem Ester **319** darzustellende, acetalgeschützte Lävulinaldehyd mit (*S*)-(-)-1-Amino-2-methoxy-methylpyrrolidin (SAMP) als chiraalem Auxiliar zum Hydrazon **317** umgesetzt werden, welches nach Methylierung und Auxiliarabspaltung direkt Aldehyd **312** liefern würde. Allerdings müsste SAMP zunächst aus (*S*)-Prolin in sechs Stufen synthetisiert werden und die Abspaltung des Auxiliars, die meist mit HCl erfolgt, würde auch die Ketal-Schutzgruppe entfernen.^[243] Eingesetzt werden sollte stattdessen die Methode nach Myers et al., bei der (1*R*,2*R*)-(-)-Pseudoephedrin als chirales Auxiliar zum Einsatz käme und das Pseudoephedrinamid **314** alkyliert werden würde. Die Myers-Alkylierung liefert in der Regel

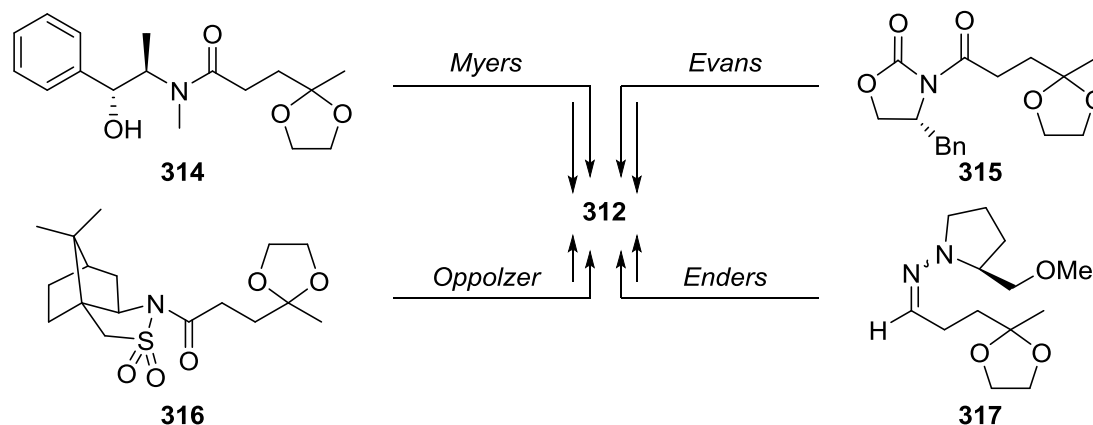
[242] a) C. Francavilla, W. Chen, F. R. Kinder Jr., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1233-1236. b) P. Dimopoulos, A. Athlan, S. Manaviazar, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5373-5376.

[243] M. C. Kohler, S. E. Wengryniuk, D. M. Coltart in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, 2V Set (Hrsg.: V. Andrushko, N. Andrushko), John Wiley & Sons, Hoboken, **2013**, S. 183-213.

[244] P. V. Ramachandran, S. Pitre, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5315-5319.

[245] D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737-1739.

exzellente Diastereomerenüberschüsse selbst bei einer Methylierung aliphatischer Amide.^[246] Der Erwerb von Pseudoephedrin ist jedoch in Deutschland strikt durch die Bundesopiumstelle reglementiert, da die Substanz als direkte Vorstufe der Droge Crystal Meth unter Kategorie I der EG-Verordnung EG Nr. 273/2004 fällt. Deswegen musste zunächst eine Erlaubnis bei obiger Stelle beantragt und ein befugter Lieferant für Pseudoephedrin gefunden werden, was mehrere Monate in Anspruch nahm.^[247]



Schema 101: Mögliche asymmetrische Alkylierungen zur Synthese von Aldehyd **312**.

Die Methode der Wahl war daher zunächst die Oppolzer-AAL, bei der Camphersultame als chirale Auxiliare eingesetzt werden. Die aus Acylsultamen wie **316** gebildeten Enolate können mit einer Reihe verschiedener Elektrophile abgefangen werden,^[248] wobei die Methode häufig besonders gut für Alkylierungen aliphatischer Systeme funktioniert.^[249] Das nötige Auxiliar, (–)-2,10-Bornansultam (**321**), konnte einfach aus (+)-Camphersulfonsäure (**320**) in vier Stufen in 72% Gesamtausbeute dargestellt werden (20 g-Ansatz, Schema 102).^[250] Alternativ konnte es auch bei gängigen Lieferanten kommerziell erworben werden. Die Ketalisierung des Lävulinsäuremethylesters (**318**) wurde abweichend zur Literatur in Toluol statt in Benzol durchgeführt, wobei eine zufriedenstellende Ausbeute von 72% erhalten wurde. Der Methylester **319** sollte sich theoretisch direkt mit Sultam **321** durch Aktivierung des Sultams mit Trimethylaluminium kuppeln lassen,^[251] jedoch konnte das gewünschte Produkt **316** mit Methylester **319** als Substrat nicht erhalten werden. Stattdessen wurde der Methylester **319** zunächst mit LiOH verseift und anschließend in das Säurechlorid überführt, welches mit dem deprotonierten Sultam **321** zum Amid **316** in 56% Gesamtausbeute über drei Stufen umgesetzt werden konnte. Die Kupplung der Carbonylverbindung mit dem Sultam **321** verlief in 79% Ausbeute, wobei 2.0 Äquivalente Carbonsäurechlorid eingesetzt werden mussten. Bei

[246] a) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361-9362.

b) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.

[247] Erlaubnis für Erwerb und Umgang wurde erhalten, Ansprechpartnerin Brigitte Brinkmann, Institut für Organische Chemie, TU Braunschweig.

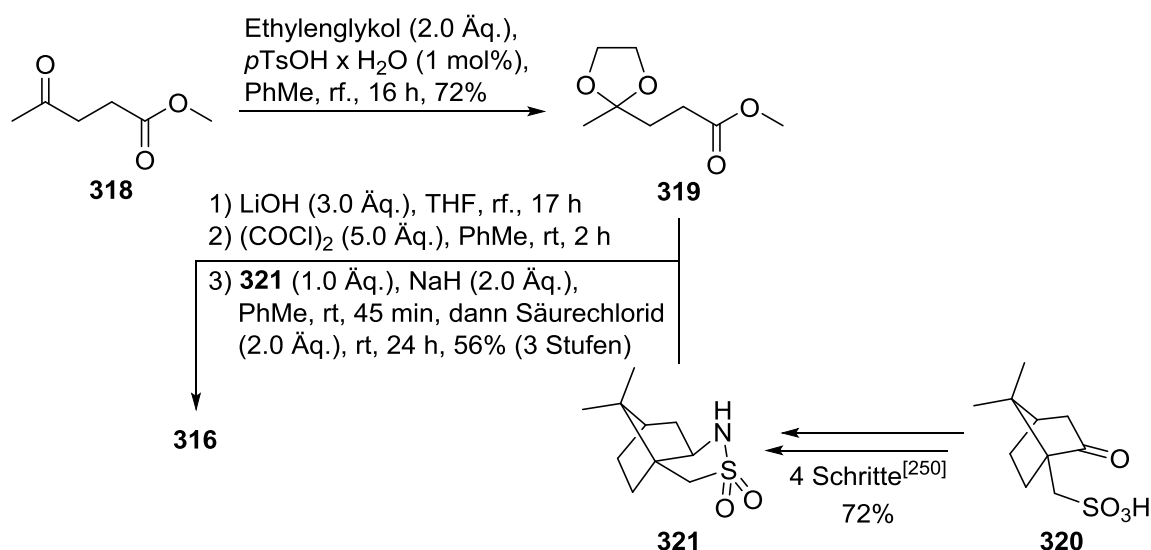
[248] W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241-1250.

[249] W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603-5606.

[250] J. K. Laha, *OPPI* **2008**, *40*, 209-213.

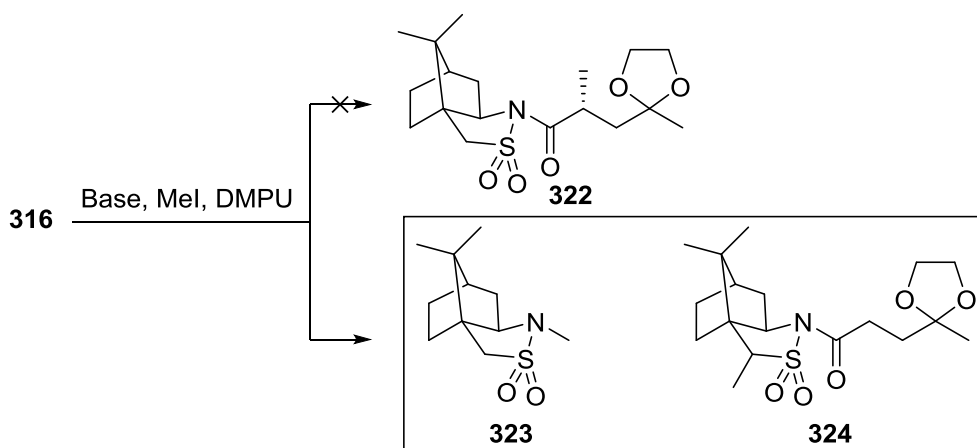
[251] a) A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *48*, 4171-4174. b) P. Cheruku, A. Paptchikhine, M. Ali, J.-M. Neudörfl, P. G. Andersson, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 366-373.

größeren Ansätzen erwies sich eine Senkung der Säurechlorid-Menge als wirtschaftlicher. Bei Verwendung von 1.3 statt 2.0 Äquivalenten Säurechlorid sank die Ausbeute nur minimal von 79% auf 75%. Das acetalgeschützte Amid **316** konnte einfach mittels Säulenchromatographie aufgereinigt werden (Schema 102).



Schema 102: Synthese des Oppolzer-Amids **316** für die stereoselektive Methylierung.

Die Versuche der asymmetrischen Methylierung von Amid **316** verliefen weniger erfolgreich (Schema 103). Statt des gewünschten methylierten Amids **322** wurde entweder kein Umsatz bzw. Zersetzung des Edukts **316** beobachtet oder eines der beiden Produkte **323** bzw. **324** erhalten. Tabelle 16 gibt einen Überblick über einige der getesteten Reaktionsbedingungen. Gemeinsam ist allen Ansätzen, dass neben einer starken Base Iodmethan und Dimethylpropylenharstoff (DMPU) als Aktivator eingesetzt wurden. In der Originalprozedur von Oppolzer et al. wurde statt DMPU Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) zur Aktivierung der Base eingesetzt,^[249] welches allerdings extrem krebserregend ist und daher für die Methylierung des Amids **316** durch das weniger giftige DMPU substituiert wurde.^[251b]



Schema 103: Methylierung des Amids **316** lieferte die ungewünschten Produkte **323** und **324**.

Wie Tabelle 16 zu entnehmen ist, wurde bei der Verwendung von LHMDs als Base in nur leicht überstöchiometrischer Menge praktisch kein Umsatz der Substrate beobachtet (Einträge

1, 3 und 4), während mit zunehmendem Überschuss der Base die Bildung der C10-alkylierten Verbindung **324** stattfand (Einträge 5 und 6). Die Bildung eines solchen unerwünschten Alkylierungsprodukts beschrieben bereits Oppolzer et al. beim Einsatz von LHMDs zur Enolatbildung,^[249] während Andersson et al. mit einem LHMDs/DMPU-System gute Ausbeuten und Selektivitäten erzielen konnten.^[251b] Die Verwendung von LDA führte zu keiner Produktbildung (Eintrag 2). Als Alternative zur Vermeidung der C10-Alkylierung empfahlen Oppolzer et al. die Verwendung von NaHMDS, wobei ein reaktiveres Natriumenolat gebildet würde.^[251b] Ein erster Versuch mit großem Überschuss an NaHMDS und hoher Reaktionstemperatur (0 °C statt –78 °C) führte lediglich zur Zersetzung des Edukts **316** (Eintrag 7). Wurde hingegen eine nur leicht überstöchiometrische Menge NaHMDS bei –78 °C eingesetzt, wurde das *N*-methylierte Sultam **323** in 65% Ausbeute erhalten (Eintrag 8).

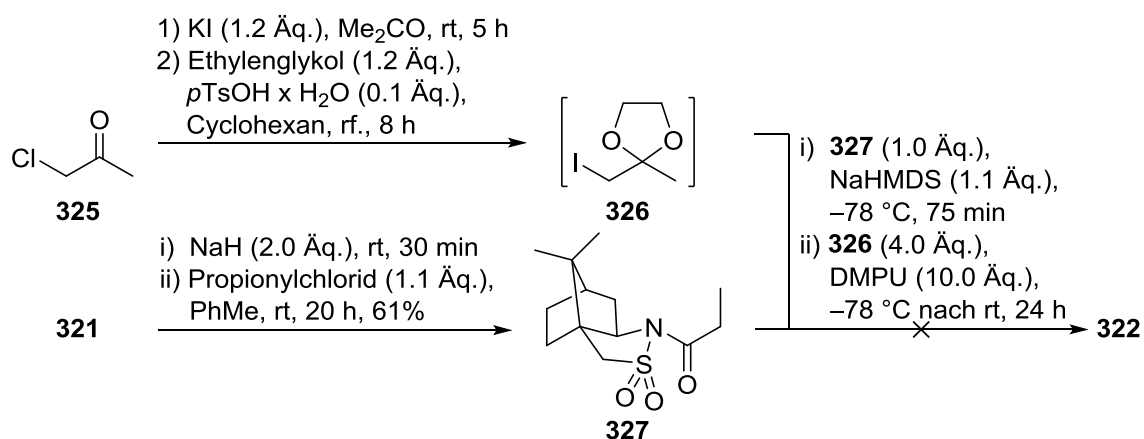
Tabelle 16: Versuche zur stereoselektiven Methylierung des Amids **316**.

Base [Äq.]	Äq. MeI	Äq. DMPU	Reaktionsbedingungen	Resultat
LHMDs (1.2)	4.0	4.0	THF, –78 °C nach rt, 16 h	kein Umsatz
LDA (2.8)	3.0	9.0	THF, –78 °C nach rt, 28 h	kein Umsatz
LHMDs (1.5)	9.0	10.0	THF, –78 °C, 6 h	kein Umsatz
LHMDs (1.5)	9.0	10.0	THF, –78 °C nach rt, 24 h	kaum Umsatz
LHMDs (4.0)	9.0	10.0	THF, –78 °C, 3 h	324 (37%)
LHMDs (6.0)	9.0	10.0	THF, –78 °C, 2 h	324 (26%)
NaHMDS (5.0)	5.0	10.0	THF, 0 °C, 3.5 h	Zersetzung
NaHMDS (1.3)	3.0	3.0	THF, –78 °C, 19 h, rt, 7.5 h	323 (65%)

Da die Methylierungsversuche an Acylsultam **316** fruchtlos geblieben waren, wurde das Zielmolekül **322** anders retrosynthetisch zerlegt. Die Alkylierung des Propionylamids **327** mit dem geschützten Iodketon **326** sollte ebenfalls möglich sein und das Produkt **322** liefern. Das literaturbekannte Amid **327** konnte in guter Ausbeute dargestellt werden (Schema 104). Als deutlich problematischer stellte sich die Synthese des Ketals **326** heraus. Chloraceton (**325**) wurde zunächst in einer Finkelstein-Reaktion in Iodaceton überführt, welches mit Ethylenglykol ketalisiert wurde. Das so (eventuell) gebildete Ketal **326** war sehr instabil und verfärbte sich bereits nach kurzer Standzeit dunkelbraun. NMR- und MS-Analyse waren uneindeutig. Im IR-Spektrum wurde allerdings das Verschwinden der C=O-Valenzschwingung des Ketons beobachtet, sodass das Rohprodukt aus der Ketalisierung direkt in einem Alkylierungsversuch eingesetzt wurde. Bei dieser Umsetzung konnte jedoch kein Produkt **322** isoliert werden.

Fraglich bleibt, ob die Reaktion aufgrund der Instabilität des α -Iodketals **326** fehlschlug oder vielmehr die Ketalfunktion selbst sowohl bei diesem Weg als auch bei den in Schema 103 abgebildeten Versuchen eine erfolgreiche Umsetzung verhinderte. Bei den meisten asymmetrischen Alkylierungen, insbesondere bei den auf Enolatbildung basierenden, erfüllt das Kation der eingesetzten Base in der Regel zwei Funktionen. Durch Chelatisierung mehrerer Sauerstoffatome (Oppolzer, Evans) bzw. eines Stickstoff- und eines Sauerstoffatoms (Enders) wird sowohl eine bevorzugte Enolatgeometrie generiert, was die Stereoselektivität maßgeblich steuert, als auch die Reaktivität der Enolatspezies in Abhängigkeit des Kations gesteigert.^[243] Eine Ketalgruppe wie in den Substraten **316** oder **326** könnte diese Prinzipien

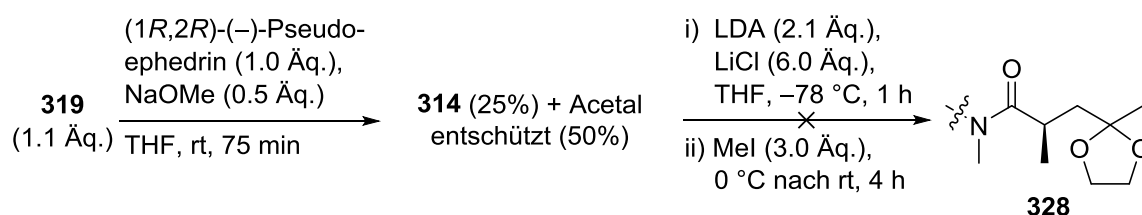
maßgeblich beeinflussen. Die benachbarten Sauerstoffatome eines Ketals könnten ebenfalls in einer Chelatisierung die Metallkationen binden, was sowohl Reaktivität als auch Stereoselektivität in einem solchen Maß ändern könnte, dass die gewünschte AAL nicht abläuft. Diese Überlegung einer konkurrierenden Chelatisierung könnte erklären, warum bei geringen Überschüssen an LHMDs bzw. LDA kein oder kaum Umsatz des Amids **316** beobachtet werden konnte. Im Fall eines Natriumions schien die Reaktivität des Systems so modifiziert worden zu sein, dass statt einer Alkylierung in α -Position des Amids **316** dessen Spaltung unter *N*-Methylierung des Sultams **321** begünstigt wurde. Das Problem ließe sich vermutlich nur durch die Wahl eines anderen Substrats für die Alkylierung lösen, bei dem entweder wie oben beschrieben bereits der geschützte Alkohol statt des Ketals vorhanden wäre oder aber eine funktionelle Gruppe, die sich nach Alkylierung stereoselektiv in die Hydroxyfunktion umwandeln ließe. Da zu diesem Zeitpunkt Pseudoephedrin für die Myers-Methodik verfügbar geworden war, wurde von einer solch elementaren Modifikation der Syntheseroute zunächst abgesehen und die Myers-AAL von Ketal **319** untersucht.



Schema 104: Alternativer Zugang nach der Oppolzer-Methodik.

Die Myers-Methodik wurde zu diesem Zeitpunkt als umso erfolgsversprechender angesehen, da sie über einen von den anderen vorgestellten Methoden abweichenden Mechanismus abläuft. Dieser ist zwar bisher nicht vollständig aufgeklärt, vermutet wird jedoch die Bildung eines dianionischen Intermediats. Neben der Enolatbildung wird außerdem die Hydroxygruppe des Pseudoephedrins deprotoniert, wobei das Dianion mit zwei Lithium-Gegenionen entsteht. Da beide Lithium-Ionen nur ein Alkoxid-Sauerstoffatom assoziiert haben, können außerdem Lösungsmittelmoleküle wie THF koordinieren und eine sterische Hinderung einer Molekülseite generieren, wodurch Stereoselektivität gewährleistet wird. Konsequenterweise wird bei der Myers-AAL statt eines Additivs wie HMPA in der Regel ein größerer Überschuss an Lithiumchlorid zugegeben, mit dem die hohen Diastereoselektivitäten möglich werden und außerdem eine unerwünschte O-Alkylierung an der Pseudoephedrin-Teilstruktur supprimiert wird.^[243,246] Die Myers-Alkylierung erschien für die Umsetzung eines Substrats mit Acetal-Teilstruktur insbesondere deswegen geeignet, weil sperrige, Lithium-kordinierte Cluster ihre Reaktivität im postulierten dianionischen Intermediat nicht behindern würden und außerdem ein großer Überschuss an Li⁺-Ionen ohne basisches Gegenion eingesetzt würde. Damit wäre eine mögliche Chelatisierung der Ketal-Teilstruktur potentiell handhabbar und die Alkylierung könnte trotzdem erfolgreich ablaufen.

Wie zu erkennen ist, traten bereits bei der Synthese des Pseudoephedrinamids **314** Probleme auf (Schema 105). Zwar wurden mit der Nutzung des Methylesters **319** statt des korrespondierenden Carbonsäurechlorids (Schema 102) zwei Stufen gespart, allerdings war Amid **314** einer säulenchromatographischen Aufreinigung nicht zugänglich. Stets wurde ein Gemisch aus dem Produkt **314** und seinem deketalisierten Analogon enthalten, welches im günstigsten Fall im Verhältnis 1:2 vorlag. Amid **314** war, anders als vermutet,^[246] keine kristalline Verbindung, sodass eine Aufreinigung mittels Umkristallisation ebenfalls nicht infrage kam. Daher wurde das rohe Amid **314** direkt nach der Aufarbeitung in der eigentlichen Alkylierung eingesetzt. Nach 4 h Reaktionszeit konnte die Bildung einer Produktzone auf der DC-Karte detektiert werden, deren per DC-MS bestimmte Masse dem Lithium-Addukt des Produkts **328** zugeordnet wurde. Normalerweise wurden per DC-MS nur Natrium- oder Protonenaddukte gefunden. Aufgrund des großen Überschusses eingesetzter Lithiumverbindungen in der Myers-AAL erschien die Möglichkeit eines Lithiumaddukts von **328** in diesem Fall aber zumindest diskutabel. Nach Aufarbeitung und versuchter Aufreinigung konnte allerdings kein Produkt **328** isoliert werden (Schema 105). Entweder war dieses auf der Säule erneut deacetalisiert worden, wobei aber zumindest die entschützte Variante hätte isoliert werden müssen, oder aber es handelte sich nicht um das gewünschte Produkt **328**, sondern um eine andere Verbindung mit ähnlicher Masse, die dann auf der Säule zersetzt worden war.



Schema 105: Versuchte Myers-Alkylierung zum Erreichen der α -Methylierung.

Da die AAL der Acetale **314** und **316** nicht möglich war, geriet schließlich die stereoselektive Reduktion der Ketogruppe des Lävulinsäuremethylesters (**318**) noch einmal kurz in den Fokus. Da konventionelle, chemische Methoden wenig sinnvoll erschienen (vide supra), wurden biochemische Ansätze ins Auge gefasst. Tatsächlich existieren einige Verfahren, die das natürliche Vorkommen von Carbonylreduktasen in vielen Organismen ausnutzen. So wurde in den letzten Jahren die Reduktion von Ketocarbonsäuren mit in *E. coli* exprimierten Reduktasen,^[252a] Maniokwurzeln^[252b] und Kokosnusssaft^[252c] beschrieben. Insbesondere die beiden letzteren erschienen sehr interessant, konnten jedoch aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit frisch geernteter Pflanzen in Deutschland nicht realisiert werden. Eine andere Methode, die Reduktion von Lävulinsäureestern mit Bäckerhefe/Saccharose,^[253] konnte jedoch mit einfachen Mitteln evaluiert werden. Misstrauisch machte dabei, dass bereits die Autoren angegeben hatten, dass eine andere Forschungsgruppe genau mit diesem System

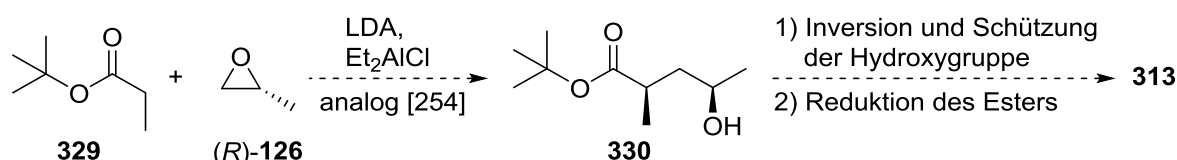
[252] a) T. Ema, H. Yagasaki, N. Okita, M. Takeda, T. Sakai, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6143-6149. b) L. L. Machado, J. S. N. Souza, M. C. de Mattos, S. K. Sakata, G. A. Cordell, T. L. G. Lemos, *Phytochemistry* **2006**, 67, 1637-1643. c) A. M. Fonseca, F. J. Q. Monte, M. F. de Oliveira, M. C. de Mattos, G. A. Cordell, R. Braz-Filho, T. L. G. Lemos, *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2009**, 57, 78-82.

[253] H. Jacobs, K. Berryman, J. Jones, A. Gopalan, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 999-1010.

nur geringe Ausbeuten für die Reduktion von Lävulinsäureethylester berichtet hatte. Lävulinsäuremethylester (**318**) wurde dennoch mit Bäckerhefe (Netto Marken-Discount AG & Co. KG) und Saccharose umgesetzt. Unglücklicherweise konnten lediglich das Edukt und etwas Saccharose nach fünf Tagen Reaktionszeit reisoliert werden (nicht abgebildet).

3.4.2 Zugang über die Taylor-Esterenolat-Route

Eine neue Idee entstand durch Lektüre zweier Publikationen von Taylor et al.,^[254] denen aufbauend auf einem Bericht von Danishefsky et al.^[255] die stereoselektive Öffnung chiraler Epoxide mit aus *tert*-Butylestern generierten Aluminiumenolaten gelang. Dabei wurde auch die Öffnung von (*S*)-Propylenoxid ((*S*)-**126**) durch das Aluminiumenolat von Propionsäure-*tert*-butylester (**329**) beschrieben. Bei der Reaktion wurde ein Diastereomerenmischungs des (2*S*,4*S*)- und (2*R*,4*S*)-Hydroxyesters (Verhältnis 84:16) in 56% isolierter Ausbeute erhalten.^[254] Dieser Schritt wäre für eine Synthese von Tetraketid **125** aus zwei Gründen exzellent geeignet: Beide Enantiomere des Propylenoxids (**126**) sowie *tert*-Butylpropionat (**329**) wären günstig verfügbare Grundchemikalien und die Reaktion würde direkt zwei stereogene Zentren, noch dazu das durch Reduktion schwierig zu setzende Stereozentrum am späteren C8-Kohlenstoffatom des Tetraketids **125**, auf einmal einführen. Statt (*S*)-Propylenoxid ((*S*)-**126**) würde (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-**126**) eingesetzt werden und die Variante würde eine direkte oxidierte Vorstufe des vorher gewünschten chiralen Aldehyds **313** (Schema 100) liefern, wobei das Hydroxy-Stereozentrum noch selektiv invertiert werden müsste (Schema 106). Eine ähnliche Überlegung war von Momose et al. für ihre Tetraketid-Synthese verfolgt worden.^[107c] Die weitere Synthese des Tetraketids **125** würde analog zu den in Schema 100 gemachten Überlegungen verlaufen.



Schema 106: Möglicher vereinfachter Zugang zu Aldehyd **313** über Taylors Methode.^[254]

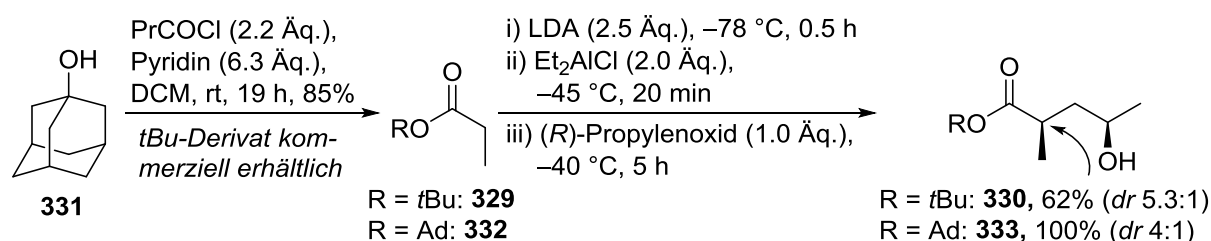
Der synthetische Kurs war damit gesetzt und die Taylor-Reaktion des Propionsäureesters **329** mit Epoxid (*R*)-**126** war der Ausgangspunkt. Neben dem literaturbekannten Propionsäure-*tert*-butylester (**329**) wurde auch der Adamantylester **332**, der sich nach einer Literaturvorschrift effizient aus 1-Adamantanol (**331**) darstellen ließ,^[256] in der Taylor-Reaktion eingesetzt (Schema 107). Die Stereodifferenzierung sollte maßgeblich durch die Größe des Ester-Alkylrests beeinflusst werden, sodass für das sehr sperrige Adamantylderivat **332** noch günstigere Diastereomerenverhältnisse beim gebildeten Hydroxyester **333** erwartet wurden. Leider bestätigte sich diese Vermutung nicht und der Hydroxyester **330** mit R = *t*Bu wurde in einem etwas besseren Diastereomerenverhältnis von 5.3:1 bezogen auf das gewünschte

[254] a) T.-J. Sturm, A. E. Marolewski, D. S. Rezenka, S. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2039-2040. b) S. K. Taylor, J. A. Fried, Y. N. Grassl, A. E. Marolewski, E. A. Pelton, T.-J. Poel, D. S. Rezenka, M. R. Whittaker, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7304-7307.

[255] S. Danishefsky, T. Kitahara, M. Tsai, J. Dynak, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1669-1671.

[256] Z. Yang, D. Ng, M. A. Garcia-Garibay, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4468-4475.

(2*R*,4*R*)-Diastereomer erhalten als der Hydroxyester **333** mit $R = \text{Ad}$ (*dr* 4:1). Allerdings konnte die Adamantylverbindung **333** quantitativ isoliert werden, während ausgehen von Propionsäure-*tert*-Butylester (**329**) der Hydroxyester **330** ähnlich wie in der Literatur angegeben im besten Lauf mit 62% Ausbeute erhalten wurde. Das Diastereomerenverhältnis von 5.3:1 (bzw. 84:16) war ebenfalls annähernd identisch zu dem von Taylor et al. erhaltenen.^[254] Paradoxe Weise wurde bei einer Umsetzung des Aluminiumenolats von **329** mit dem Epoxid (*R*)-**126** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ statt $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ nur ein Diastereomerenverhältnis von 2.7:1 erhalten. Auch bei einer von anderen Autoren vorgenommenen Reproduktion der Taylor-Synthese aus dem Jahr 2015 war bei gleicher Temperatur dieses schlechte Verhältnis erzielt worden.^[257] Eine mögliche Erklärung wäre, dass es sich beim *syn*-Produkt **330** um das thermodynamisch begünstigte Produkt handelt, während das *anti*-Isomer unter kinetischer Kontrolle, d. h. bei zu tiefen Temperaturen, verstärkt gebildet wird. Die beiden Diastereomere der Hydroxyester **330** und **333** ließen sich auf dieser Stufe nicht effizient säulenchromatographisch trennen, sodass mit dem Gemisch weitergearbeitet wurde.

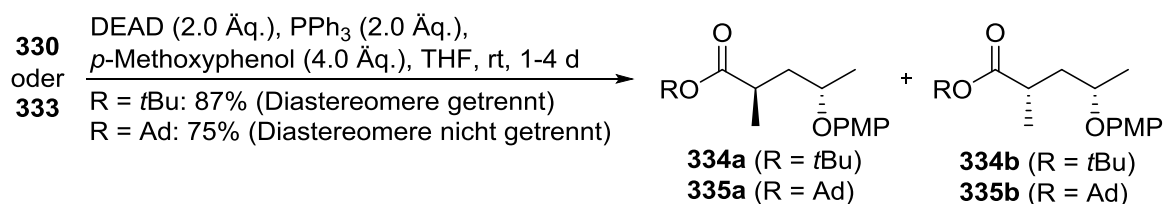


Schema 107: Stereoselektive Epoxidöffnung durch Enolate der Ester **329** und **332**.

Mit den Hydroxyestern **330** und **333** war der nächste Schritt die Invertierung der chiralen Alkoholfunktion. Außerdem lag die Einführung einer Schutzgruppe an, sodass eine $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion unter Mitsunobu-Bedingungen gut geeignet erschien. Da für die Mitsunobu-Reaktion nur azide Nukleophile mit relativ kleinen pK_{a} -Werten infrage kommen (s. o.), wurde die phenolische *para*-Methoxyphenyl-Schutzgruppe (PMP) ausgewählt. Wie Schema 108 zu entnehmen ist, gelang die Mitsunobu-Reaktion in sehr guten Ausbeuten von 75% (Adamantylprodukte **335a** und **335b**) bis 87% (*tert*-Butylprodukte **334a** und **334b**). Die Diastereomeren-trennung war für den *tert*-Butylester **334** möglich, sodass nach der Aufreinigung für die folgende Synthese mit dem diastereomerenreinen Produkt **334a** (bis zu 73% Ausbeute ausgehend von **330**) weiter gearbeitet werden konnte. Bei größeren Ansätzen war es wirtschaftlicher, das Diastereomergemisch nur teilweise aufzutrennen. Für die Adamantylverbindungen **335a** und **335b** wurde keine Trennung versucht. Die Verwendung des toxischen, explosiven DEADs für die Mitsunobu-Reaktion mag anachronistisch erscheinen, bot jedoch im Vergleich zum häufiger verwendeten DIAD (Diisopropylazodicarboxylat) den Vorteil, dass die Produkte **334a** und **334b** nicht mit dem reduzierten DIAD verunreinigt waren. Eine mögliche Alternative ohne Produktkontamination war die Verwendung von DMEAD (Di-2-methoxyethylazodicarboxylat),^[258] bei der allerdings eine geringe Ausbeute von nur 33% erzielt wurde.

[257] G. Qabaja, A. R. Benavides, S. Liu, K. S. Petersen, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 133-140.

[258] K. Hagiya, N. Muramoto, T. Misaki, T. Sugimura, *Tetrahedron* **2009**, 65, 6109-6114.

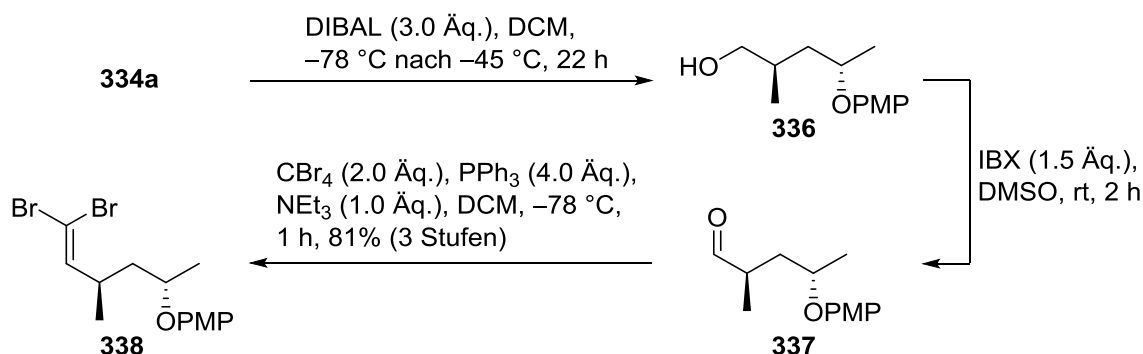


Schema 108: Mitsunobu-Reaktion zur Einführung der korrekten Stereochemie am Alkohol.

Die PMP-geschützten Hydroxyester **334a** und **335** sollten eigentlich durch vorsichtige Reduktion mit einem Äquivalent DIBAL-H bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ direkt in den Aldehyd **337** überführt werden. Da diese Reaktion nicht sauber ablief, wurde entschieden, die Reduktion bis zum Alkohol **336** ablaufen zu lassen, welcher einfach zum gewünschten Aldehyd **337** reoxidiert werden könnte (Schema 109). Als Reduktionsmittel wurden sowohl verschiedene Äquivalente an DIBAL-H in THF oder DCM sowie alternativ LiAlH₄ in THF bei tiefen Temperaturen eingesetzt, wobei die Ausbeuten mit DIBAL-H besser waren. Die Reduktion verlief meist erst dann vollständig, wenn DIBAL-H in mehreren kleinen Portionen zugegeben wurde und die Reaktion leicht von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt wurde. Dabei mussten jedoch Zugabegeschwindigkeit und Temperatur genau kontrolliert werden, da es ansonsten zur partiellen Epimerisierung der Methylgruppe von **336** kam. Diese verlief vermutlich über eine nicht erwünschte Reaktion der Hydrid-Quelle als Base, wobei das α -Proton des ursprünglichen Esters **334a** abstrahiert wurde. Die Epimerisierung trat sowohl bei Verwendung von LiAlH₄ als auch von DIBAL-H bereits bei 2.5 Hydridäquivalenten auf und konnte weder durch noch tiefere Temperaturen noch durch verschiedene, milde Aufarbeitungen verhindert werden. Die einzige Möglichkeit, die Epimerisierung zu unterdrücken, war, die Reaktion nur in kleineren Chargen bis ca. 500 mg durchzuführen, was für die später optimierte Syntheseroute ausreichend war.

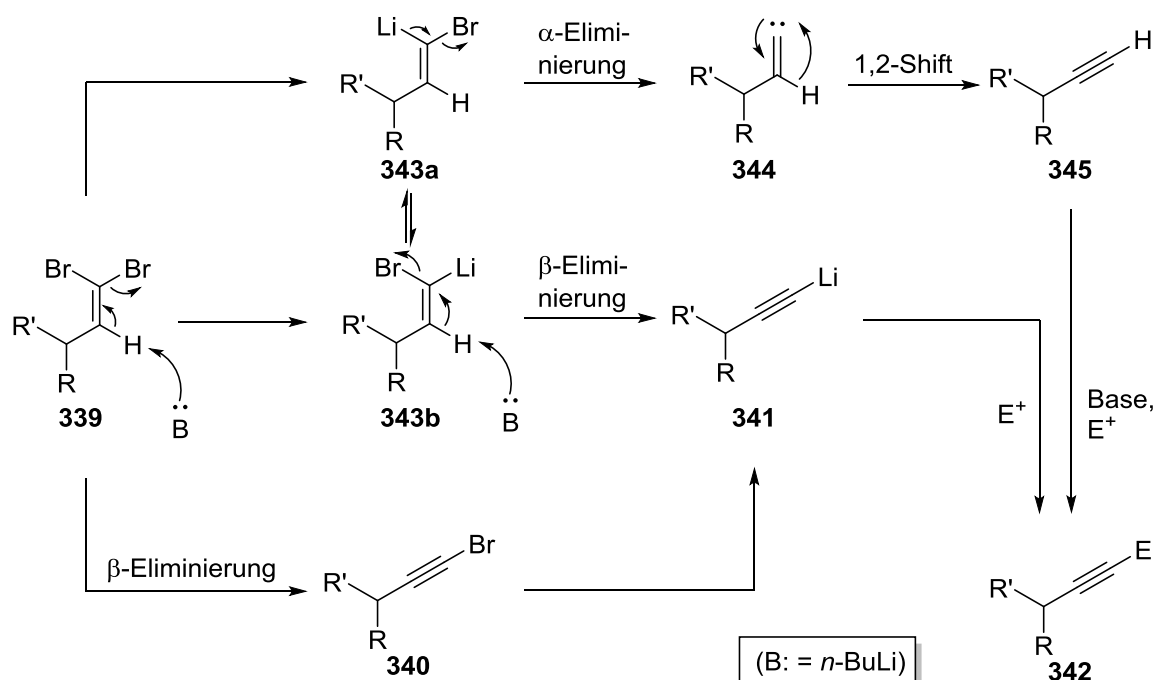
Adamantylester **335** ließ sich in ersten Versuchen weder mit DIBAL-H noch mit LiAlH₄ reduzieren, wobei diese Versuche aus Zeitmangel jeweils nur einmal durchgeführt werden konnten. Da Alkohol **336** auch über die *tert*-Butylester-Route in ausreichenden Mengen verfügbar war, wurde die Optimierung der Adamantylester-Route nicht weitergeführt. Der Alkohol **336** wurde mittels der etablierten IBX-Oxidation zuverlässig ohne Epimerisierung in den Aldehyd **337** überführt. Dieser sollte im nächsten Schritt mittels Corey-Fuchs-Reaktion in das interne Alkin **346** transformiert werden, wozu zunächst das Dibromolefin **338** durch Umsetzung des Aldehyds **337** mit Tetrabrommethan und PPh₃ synthetisiert wurde.^[259] Auf Stufe des Dibromolefins **338** bot sich eine säulenchromatographische Aufreinigung an, um das bei großen Syntheseansätzen in störenden Mengen entstehende Triphenylphosphanoxid zu entfernen. Eine vorherige Ausfällung der Hauptmenge des Phosphanoxids durch Hexan-zugabe und dessen Abfiltrieren erwiesen sich zum Erzielen einer guten Ausbeute ebenfalls als vorteilhaft. Schließlich konnte Dibromolefin **338** in einer exzellenten Ausbeute von 81% über drei Stufen ausgehend vom Ester **334a** erhalten werden. Die Zwischenprodukte **336** und **337** konnten, falls gewünscht, ebenfalls in guten Ausbeuten isoliert und charakterisiert werden.

[259] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 36, 3769-3772.



Schema 109: Reduktion des Esters **334a** und Umwandlung zum Dibromolefin **338**.

Schema 111 zeigt die Vervollständigung der Synthese des (*E*)-Iodalkens **351**. Dibromolefin **338** wurde zunächst mit einer Base zum Lithiumacetylid umgesetzt, welches dann in situ durch Zugabe von Iodmethan zum internen Alkin **346** abreagierte. Dieser Schritt erforderte eine sorgfältige Optimierung. In der Regel wird für die Umwandlung der Dibromolefine zu terminalen oder (bei Elektrophilzugabe) internen Alkinen *n*-Butyllithium verwendet. Der Mechanismus dieser Transformation ist nicht vollständig geklärt, wobei die in Schema 110 gezeigten Intermediate postuliert wurden.



Schema 110: Mechanistische Überlegungen zur Corey-Fuchs-Reaktion.^[260,261]

Die ursprüngliche Hypothese war, dass es noch vor einem Brom/Lithiumaustausch zur β -Eliminierung von HBr käme, sodass zunächst Bromalkin **340** gebildet würde. Dieses würde durch einen Br/Li-Austausch zum Lithiumacetylid **341** umgewandelt werden und anschließend mit einem Elektrophil E^+ wie Iodmethan zum internen Alkin **342** abreagieren (unterer Weg). Derartige Bromalkine konnten beim Behandeln von Dibromolefinen mit Basen wie NaHMDS

oder KO^tBu isoliert werden.^[260] Namboothiri et al. schlugen hingegen einen zunächst ablaufenden Br/Li-Austausch vor, bei dem es zur Bildung der isomeren Lithiumspezies **343a** und **343b** käme (oberer und mittlerer Weg). Im oberen Fall wäre aufgrund der sterischen Abschirmung des Protons eine α -Eliminierung begünstigt und würde möglicherweise Vinylidencarben **344** liefern, welches in einem 1,2-Shift zunächst zum terminalen Alkin **345** weiterreagieren würde. Dieses würde mit einem weiteren Äquivalent Base zum Lithiumacetylid **341** umgesetzt, welches das Elektrophil unter Bildung des Produkts **342** angriffe. Im unteren Fall würde es hingegen bevorzugt zur β -Eliminierung und damit zur direkten Bildung des Lithiumacetylids **341**, bzw. nach Elektrophilzugabe des Produkts **342**, kommen. Mit einem Deuterium-Experiment zeigten die Autoren, dass tatsächlich beide Wege nebeneinander ablaufen könnten, wobei der Carbenweg leicht bevorzugt wäre.^[261]

Mit diesen Überlegungen war die Bildung einiger der bei der Corey-Fuchs-Synthese des Alkins **346** beobachteten Produkte (Schema 111) zu erklären. Wurde wie beschrieben *n*-BuLi in verschiedenen Äquivalentstoffmengen und Temperaturbereichen eingesetzt, gelang in keinem Ansatz eine saubere, vollständige Überführung des Dibromolefins **338** in das Alkin **346**. Stattdessen entstand stets ein Produktgemisch, das im Idealfall nur aus terminalem Alkin **350** ($m/z = 218$ für das Molekölion) und dem gewünschten Produkt **346** ($m/z = 232$) bestand. Mittels GC-MS konnten jedoch meist noch weitere Produkte detektiert werden. Bei einem Produkt mit $m/z = 298$ handelte es sich vermutlich um das Vinylbromid **348**, welches durch die Protonierung eines Bromalkins wie **340** bei Vorbereitung der GC-MS-Probe entstanden sein könnte. Eine häufige Verunreinigung war eine Verbindung mit $m/z = 246$. Für diese wurde Struktur **347**, also ein trimethyliertes Allen, angenommen. Bekanntermaßen gibt es eine Isomeriebeziehung zwischen Alkinen und Allenen, was häufig in der Synthese der letzteren ausgenutzt wird.^[262] Bei Deprotonierung eines terminalen oder internen Alkins mit einer Lithiumbase könnte das gebildete Carbanion durch Iodmethan unter Bildung des Allens **347** abgefangen werden. Die Isolierung der Verbindung **347** wurde allerdings nicht weiter verfolgt.

Die Produktgemische aus der Umsetzung von Dibromolefin **338** mit *n*-BuLi ließen sich nach Aufarbeitung und erneuter Behandlung mit *n*-BuLi/Mel in reines Alkin **346** überführen, wobei jedoch die Ausbeuten schlecht waren und ein hoher Zeitaufwand betrieben werden musste. Als Lösung dieses Dilemmas erwies sich der Einsatz von 10 Äquivalenten LDA gefolgt von der Zugabe großer Überschüsse an Iodmethan und dem langsamen Erwärmen des Reaktionsgemischs von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf Raumtemperatur.^[263] LDA wird in diesem Reaktionsschritt nur sehr selten eingesetzt, doch mit dem Verfahren konnte Alkin **346** in einer Ausbeute von 91% erhalten werden. Bei kleineren Überschüssen wurde erneut die Bildung aus Produktgemischen von terminalem Alkin **350** und methyliertem Alkin **346** beobachtet. Eine Alternative, bei der weniger Überschüsse der Reagenzien erforderlich waren, war der Zugang zu Alkin **350**

[260] a) D. Grandjean, P. Pale, J. Chucho, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3529-3530. b) P. Michel, D. Gennet, A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8575-8578.

[261] B. Sahu, R. Muruganatham, I. N. N. Namboothiri, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2477-2489.

[262] J. Klein, J. Y. Becker, *Tetrahedron* **1972**, 28, 5385-5392.

[263] M. Handa, K. A. Scheidt, M. Bossart, N. Zheng, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1031-1035.

über eine Bestmann-Ohira-Sequenz. Mit einer von Bestmann et al. vorgestellten Modifikation musste die dort eingesetzte Diazoverbindung nicht vorher synthetisiert und isoliert werden, sondern konnte direkt in situ durch Behandlung des Phosphonats **349** mit Tosylazid und Kaliumcarbonat erzeugt werden.^[264] Nach Zugabe des Aldehyds **337** zu diesem Gemisch und 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das terminale Alkin **350** in einer guten Ausbeute von 85% erhalten. Dieses ließ sich durch die Behandlung mit *n*-BuLi und MeI in 63% Ausbeute ebenfalls in Alkin **346** überführen. Da die Gesamtausbeute beim LDA-Corey-Fuchs-Protokoll allerdings deutlich höher war, wurde dieses weiter verwendet.

Zur Umwandlung eines Alkins zum Iodalken existieren für beide Geometrien der Alken-Doppelbindung stereoselektive Verfahren. Während für die Synthese eines (*Z*)-Iodalkens die Stork-Zhao-Olefinierung^[265] die Methode der Wahl darstellt, wird für die Generierung des (*E*)-Iodalkens die Hydrozirkonierung mit Cp₂ZrHCl (Schwartz-Reagenz) gefolgt von der Iodierung der gebildeten Organozirkoniumspezies mit Iod eingesetzt.^[266] Das Schwartz-Reagenz ist kommerziell erhältlich, kann aber auch in großem Maßstab ohne Glovebox-Technik hergestellt und gelagert werden^[267] oder mit neueren Methoden direkt im Reaktionskolben durch Reduktion von Zirconocendichlorid erzeugt und umgesetzt werden.^[268] Die Qualität des eingesetzten Schwartz-Reagenzes sollte sich als decisiv für die Hydrozirkonierung des Alkins **346** erweisen. Die Hydrozirkonierung mit 3.0 Äquivalenten Schwartz-Reagenz gefolgt von der Umsetzung mit 3.0 Äquivalenten Iod gelang in einer sehr guten Ausbeute von 84% (**351**, Schema 111). Die Reaktion lief ohne Epimerisierung und perfekt (*E*)-selektiv ab. Durch den Überschuss an Schwartz-Reagenz wurde nur das abgebildete Regioisomer **351** erhalten, da dann auch aus dem unerwünschten Organozirkonium-Regioisomer über dizirkonierte Intermediate bevorzugt die weniger sterisch gehinderte Organozirkoniumspezies gebildet wurde.^[266]

Ausbeute und Selektivität fielen, je nach Charge des Schwartz-Reagenzes, teils dramatisch unterschiedlich aus. Alle kommerziellen Produkte enthielten vermutlich mehr oder weniger große Anteile des quasi unlöslichen Dihydridokomplexes (Cp₂ZrH₂) und einen geringen Restwasseranteil. Dies wirkte sich äußerst störend auf den Verlauf der Reaktion aus, da häufig eine gewisse Menge des überreduzierten Iodalkens erhalten wurde, wie sich gut per GC-MS erkennen ließ (*m/z* = 362 statt 360 für das Iodalken **351**). Auch mit der in-situ-Darstellung mit DIBAL-H und Zirconocendichlorid ließ sich die Bildung des Iodalkens nicht reproduzierbar unterdrücken.^[268a] Für das nach der Buchwald-Methode selbst dargestellte Schwartz-Reagenz wurden ähnliche oder bessere Verhältnisse von Iodalken zu Iodalkan erhalten als für die meisten kommerziellen Chargen. Aufgrund der großen Mengen an Schwartz-Reagenz, die für größere Ansätze benötigt wurden, war die eigene Darstellung der Verbindung ökonomisch

[264] G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, 59-62.

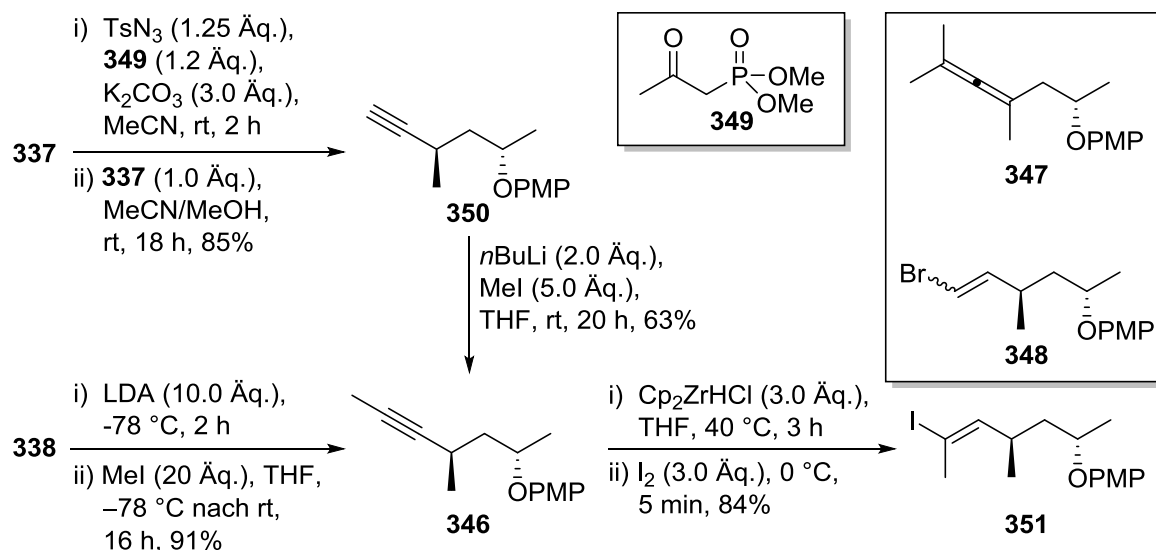
[265] G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2173-2174.

[266] D. W. Hart, T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 97, 679-680.

[267] S. L. Buchwald, S. J. LaMaire, R. B. Nielsen, B. T. Watson, S. M. King, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3895-3898.

[268] a) Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3675-3678. b) Y. Zhao, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2014**, 16, 390-393.

indiziert. Das Iodalkan ließ sich aufgrund der extrem ähnlichen Polarität nicht säulenchromatographisch vom Iodalkan **351** abtrennen. Für die folgende Negishi-Reaktion war dies allerdings unproblematisch, da das Iodalkan dort nicht reagierte und somit hier abgetrennt werden konnte. Bei den besten Chargen wurde nur (*E*)-Iodalkan **351** erhalten.



Schema 111: Synthese des (*E*)-Iodalkens **351** mit optimierter Corey-Fuchs-Reaktion.

Die Negishi-Kupplung des Iodalkens **351** mit Zink-Homoenolat **311** war erst nach weitreichender Optimierung möglich. Die erste Hürde war hier die Synthese des Zink-Homoenolats **311**. Da Metall-Homoenolate und insbesondere lithiierte Homoenolate leicht epimerisierbar sind,^[269] musste eine milde Methode zur Generierung des Homoenolats **311** gefunden werden. Die vielleicht klassischste Variante, bei der zunächst ein Brom-Lithium-Austausch mit *t*-BuLi und anschließend eine Transmetallierung mit einem Zink(II)halogenid stattfinden sollte,^[240] fiel daher durch. Auch andere Alternativen erschienen nicht praktikabel. Homoenolat **311** kann über ein Zink-Kupfer-Paar in Benzol/DMF aus dem chiralen Iodidanalogen des Bromids **310** dargestellt werden, wobei dieses nicht kommerziell erhältlich ist und aus dem chiralen Bromid mittels Finkelstein-Reaktion dargestellt werden müsste.^[270] Auch der Zugang über eine Cyclopropan-Zwischenstufe erschien zu aufwendig.^[269b] Einfacher wäre die Synthese über die direkte Umsetzung des Bromids **310** mit Rieke-Zink gewesen, welche vermutlich auch für die Darstellung des bei Sigma-Aldrich® kommerziell verfügbaren Homoenolats **310** verwendet wird („Product of Rieke Metals, Inc.“).^[241] Allerdings musste Rieke-Zink frisch aus ZnCl_2 durch Reduktion mit Lithiumnaphthalenid präpariert werden, dessen Darstellung aus Lithium und Naphthalin trotz mehrerer getesteter Lithium-Chargen nicht gelang.^[271]

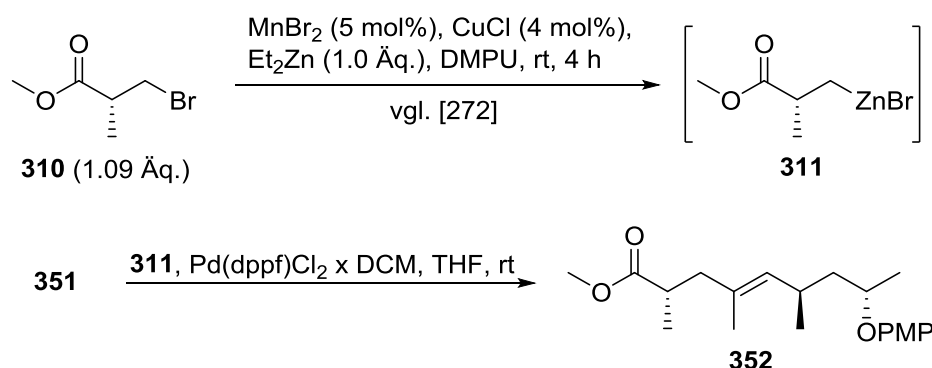
Eine Methode von Knochel et al. brachte schließlich den Erfolg. Dort wurde 4-Brombuttersäureethylester mit einer Art Metallcocktail, bestehend aus Diethylzink und katalytischen

[269] a) R. Goswami, D. E. Corcoran, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7182-7183. b) E. Nakamura, K. Sekiya, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 337-340.

[270] Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, K. Tsubaki, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5559-5562.

[271] L. Zhu, R. M. Wehmeyer, R. D. Rieke, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445-1453.

Mengen CuCl und MnBr₂ in DMPU, behandelt, wobei nach 4 h Rühren bei Raumtemperatur die korrespondierende Organozinkspezies entstand.^[272] Eine weitere Forschungsgruppe hatte das Verfahren auf Bromid **310** angewendet, allerdings keine experimentellen Bedingungen angegeben und nur kommentiert, dass das mit der Organozinkspezies **311** dargestellte Produkt „in akzeptablen Ausbeuten“ erhalten worden sei.^[273] Die Methode wurde daher unter den Originalbedingungen von Knochel et al. auf Bromid **310** angewendet und lieferte tatsächlich die Organozinkspezies **311**, was an der Rotviolettffärbung der Suspension erkennbar war.^[272] Die Reaktion war in jedem Durchlauf reproduzierbar (Schema 112).



Schema 112: Negishi-Kupplung von Iodalken **351** mit der Organozink-Spezies **311**.

Im zweiten Schritt wurde die Negishi-Kupplung der Organozinkspezies **311** mit (*E*)-Iodalken **351** in THF bei Raumtemp. durchgeführt. Analog zu Troxler et al.^[273] wurde Pd(dppf)Cl₂ x DCM als Palladiumkatalysator verwendet (Schema 112). Tabelle 17 zeigt einige ausgewählte Optimierungsschritte für die Negishi-Kupplung. Ausgangspunkt war Eintrag 2, d. h. die Zugabe von 1.1 Äquivalenten Organozinkspezies **311** und 8 mol% Katalysator. Nach 24 h Reaktionszeit wurde die langsame Bildung des Produkts **352** mittels GC-MS detektiert, wobei noch viel nicht umgesetztes Edukt **351** vorlag. Nach Zugabe einer zweiten äquimolaren Menge der Organozinkspezies **311** und weiteren 72 h Rühren konnte nach Säulenchromatographie das voll geschützte Tetraketid **352** in 46% Ausbeute erhalten werden. Im nächsten Schritt wurden verschiedene Einflussfaktoren untersucht. Am entscheidendsten war die Menge an zugegebener Organozinkspezies **311**. Eine Erhöhung der Katalysatormenge senkte die Ausbeute bei Zugabe von 1.1 Äquivalenten Organozinkspezies **311** auf 20% (Eintrag 1), während die Verdopplung der eingesetzten Menge an Spezies **311** die Ausbeute auf 61% erhöhte. Um eine Vergiftung des Katalysators mit Metallresten aus der Organozink-Darstellung als Flaschenhals der Kupplung auszuschließen, wurde versucht, die Organozinksuspension vor Zugabe zur den Katalysator und das (*E*)-Iodalken **351** enthaltenden Lösung über einen Spritzenfilter zu filtrieren. Dabei wurde scheinbar auch die reaktive Spezies **311** entweder am Filter adsorbiert oder zerstört, denn nach Zugabe der filtrierten Suspension wurde kein Umsatz beobachtet (Eintrag 3). Optimale Bedingungen wurden schließlich in der Umsetzung von 2.75 Äquivalenten Organozinkspezies **311** und 10 mol% Katalysator mit 1.0 Äquivalenten Iodalken **351** in THF bei Raumtemperatur gefunden. Hier konnte ein vollständiger Umsatz des Iodalkens **351**

[272] I. Klement, P. Knochel, K. Chau, G. Cahiez, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1177-1180.

[273] T. Troxler, K. Hurth, K.-H. Schuh, P. Schoeffter, D. Langenegger, A. Enz, D. Hoyer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1728-1734.

nach 15 h Rühren mittels GC-MS beobachtet werden und nach Aufreinigung wurde Tetraketid **352** in einer großartigen Ausbeute von 75% erhalten (Eintrag 5). Wurde eine teilepimerisierte Charge der Verbindung **351** eingesetzt (vgl. Schema 109), ließen sich die nach der Kupplung gebildeten Diastereomere auf dieser Stufe mittels Säulenchromatographie trennen.

Tabelle 17: Ausgewählte Versuche zur Optimierung der Negishi-Kupplung.

Äq. Organozink 311	Pd-Kat. [Äq.]	Reaktionszeit	Ausbeute
1.1	10 mol%	35 h	20%
1.1 + 1.1	8 mol%	1 d + 3 d	46% ^[a]
1.64	4 mol%	19 h	kein Umsatz ^[b]
2.2	10 mol%	41 h	61%
2.75	10 mol%	15 h	75%

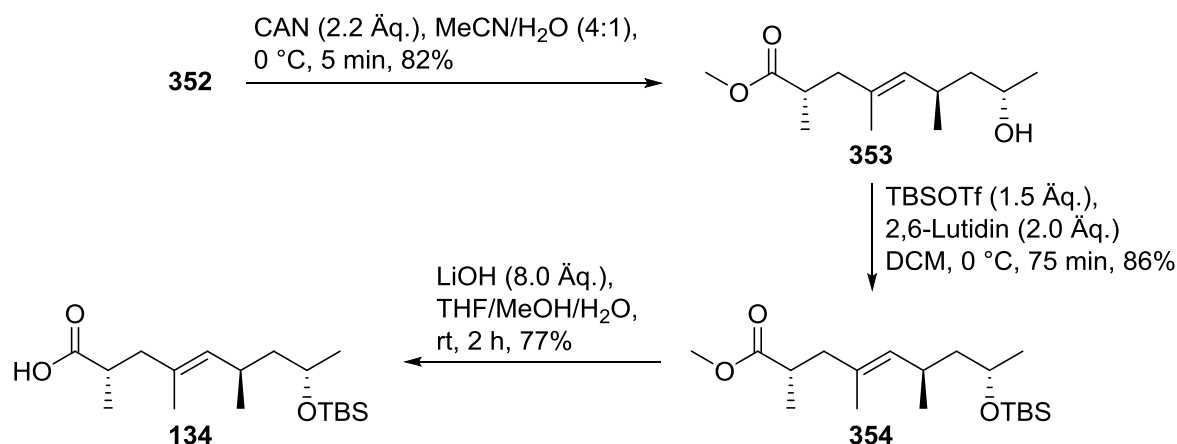
[a] Organozink **311** wurde in zwei Portionen zugegeben.

[b] Organozink-Suspension wurde vor der Zugabe über einen Spritzenfilter filtriert.

Damit war die Synthese des Tetraketid-Bausteins **125** abgeschlossen. Schließlich galt es noch, die Schutzgruppen zu entfernen. Um Tetraketid **352** mit dem Tripeptid-Teil von Seragamid A (**110**) sowohl zunächst an der Hydroxy- als auch der Carbonsäure-Gruppe verknüpfen zu können, wurden die beiden einfach entschützten Verbindungen **134** und **353** synthetisiert (Schema 113). Kritisch war die Entschützung des PMP-Ethers, für die nur sehr wenige Methoden existieren. So ist z. B. das für die strukturell sehr ähnlichen *para*-Methoxybenzylether oft verwendete, milde Oxidans DDQ für PMP-Ether ungeeignet, da die Reaktion über eine Oxidation der benzyllischen Position verläuft. Für PMP-Ether wird hauptsächlich eine Entschützung mittels Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) in MeCN/H₂O eingesetzt.^[274] Der Mechanismus der Reaktion ist nicht vollständig aufgeklärt. Neben drastischen Verfahren wie einer Birch-Reduktion existiert mit dem AgO/Pyridin-2,6-dicarbonsäure-System^[275] nur noch eine halbwegs milde Alternative zum CAN-Protokoll, was sicherlich zur seltenen Verwendung der PMP-Schutzgruppe beiträgt. Im vorliegenden Fall verlief die CAN-vermittelte Entschützung problemlos und lieferte bereits nach 5 min Reaktionszeit das entschützte Tetraketid **353** in 82% Ausbeute. Obwohl eine direkte Verseifung des voll geschützten Tetraketids **352** auch möglich gewesen wäre, wurde stattdessen das COOH-entschützte Tripeptid **134** durch Umsetzung der Verbindung **353** zunächst mit TBSOTf und 2,6-Lutidin und anschließende Verseifung des Methylesters **354** mit LiOH in 66% Ausbeute über zwei Stufen dargestellt. Dies bot den Vorteil, dass Verbindung **134** die Endverbindung einiger vorheriger Tetraketid-Synthesen war und so die NMR-Daten verglichen werden konnten. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Verschiebungen von Tetraketid **134** stimmten mit den Literaturdaten überein^[110e] und sicherten so in Kombination mit der ebenfalls gut übereinstimmenden optischen Rotation die Stereochemie des dargestellten Tetraketids. Ideal wäre eine Röntgenkristallstruktur einer der Verbindungen **134** oder **353** gewesen, allerdings waren beide Tetraketide Öle, und auch einige Derivatisierungsversuche führten nicht zur Bildung eines kristallinen Produkts.

[274] a) P. Jacob III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3627-3629. b) T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6291-6292.

[275] L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, Z. Szulc, *Synthesis* **1979**, 521-522.



Schema 113: Darstellung der an je einem Terminus entschützten Produkte **134** und **353**.

Die größte bei der Negishi-Kupplung in einer Charge hergestellte Menge an Tetraketid **352** waren 314 mg (0.940 mmol), sodass die entwickelte Synthese tatsächlich einen hervorragenden neuen Zugang zum wichtigen Tetraketid-Baustein **125** vieler Jasplakinolid-artiger Naturstoffe darstellt. Ausgehend vom kommerziell verfügbaren Epoxid **126** wurde das voll geschützte Tripeptid **352** in einer Gesamtausbeute von 21.0% (bezogen auf das diastereomerenreine Produkt **334a**) in acht Stufen erhalten. Wird die Ausbeute ausgehend von der literaturbekannten Verbindung **330**^[254] berechnet, ergibt sich eine noch deutlich bessere Ausbeute an Tetraketid **352** von 33.9% über sieben Stufen. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von Tetraketid **353** sind in Abbildung 26 und Abbildung 27 gezeigt.

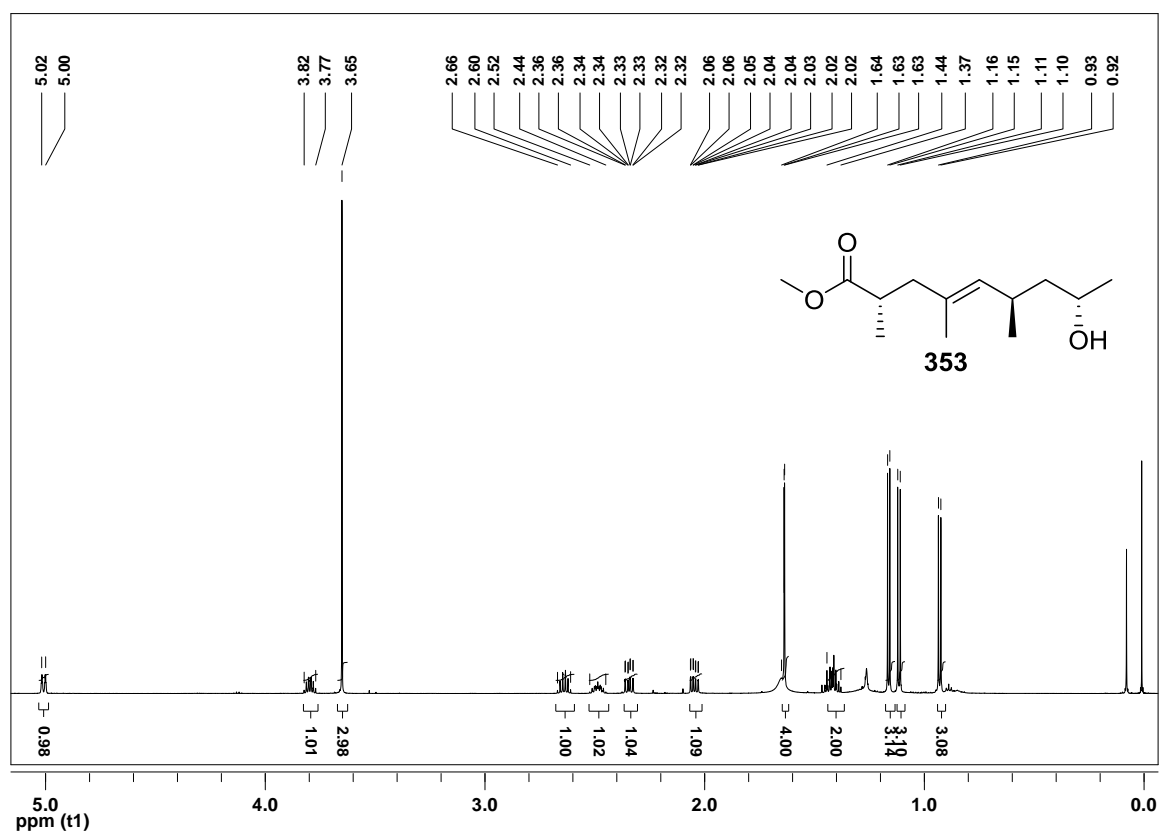


Abbildung 26: ¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃) des Tetraketidbausteins **353**.

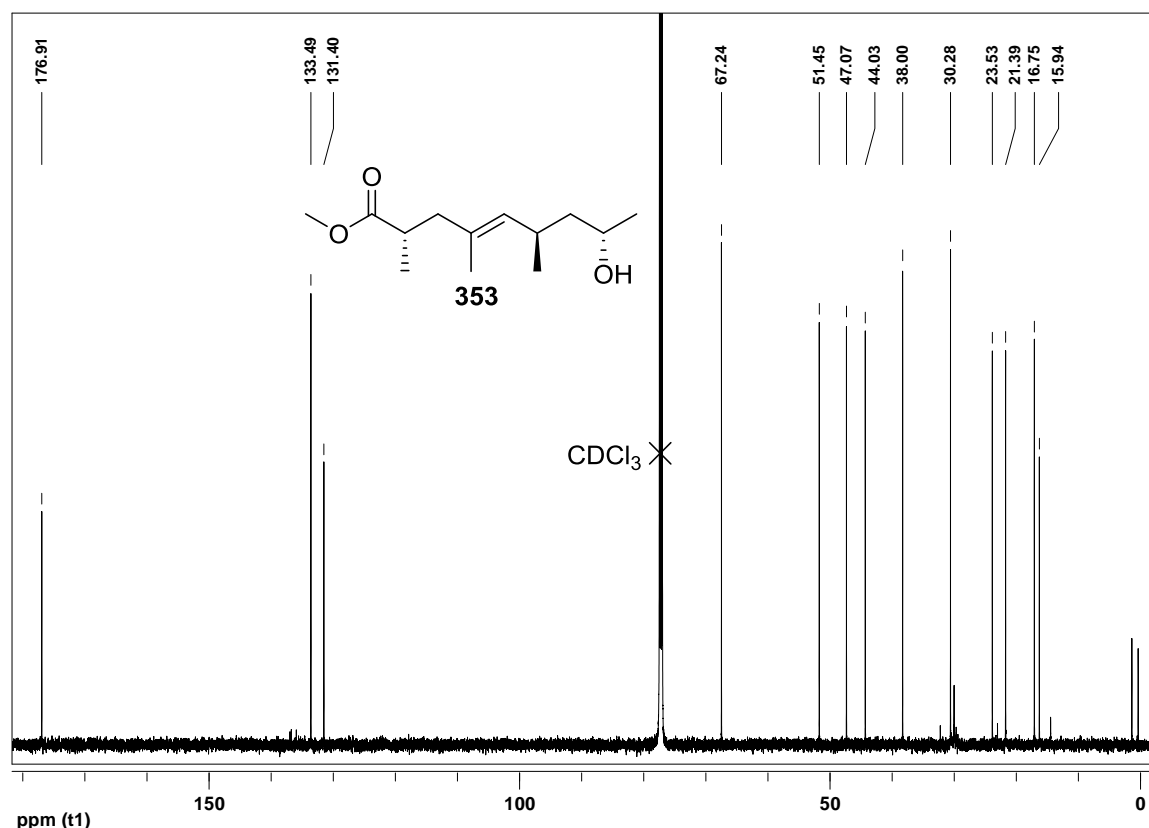


Abbildung 27: ¹³C-NMR-Spektrum (150 MHz, CDCl₃) des Tetraketidbausteins **353**.

3.5 Darstellung des Tripeptid-Teils von Seragamid A

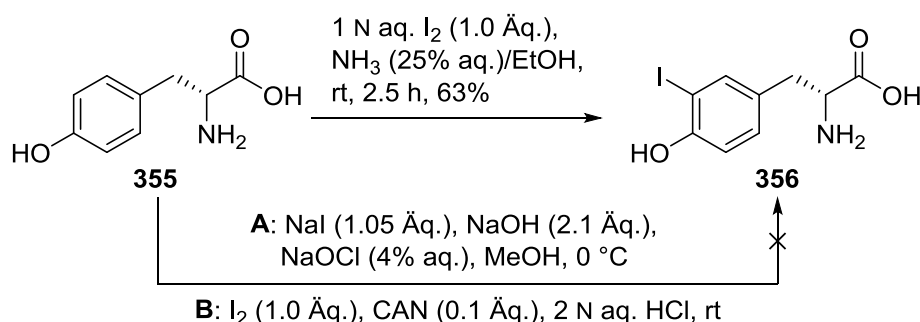
Der Tripeptid-Teil von Seragamid A (**110**) besteht aus den drei Aminosäuren L-Threonin, L-Alanin und *N*-Methyl-D-3-iodtyrosin. Während L-Threonin und L-Alanin günstige Grundchemikalien sind, musste der Iodtyrosin-Baustein selbst dargestellt werden.

3.5.1 Synthese von *N*-Methyl-D-3-iodtyrosin

Die Synthese von *N*-methylierten Iodtyrosinen, welche z. B. auch im Tripeptidteil von Geodiamolid A (**104**) und D oder als L-Form in Doliculid vorkommen, wurde bereits in der Literatur beschrieben. Dabei lassen sich grob zwei Herangehensweisen unterscheiden. Im ersten Fall wird die *N*-Methylgruppe klassisch über die Kombination Base/Iodmethan eingeführt,^[107,108] während im zweiten Fall aus einer am N-Terminus geschützten Aminosäure zunächst durch säurekatalysierte Kondensation mit Formaldehyd ein Oxazolidinon erzeugt wird, welches dann mittels TFA/Et₃SiH reduktiv zur *N*-methylierten Aminosäure gespalten wird.^[276] Die Oxazolidinon-Methode schien geeigneter, da sie in den meisten Fällen sehr hohe Ausbeuten geliefert hatte und bei der basisch durchgeführten *N*-Methylierung eine Epimerisierung des Stereozentrums befürchtet wurde.

[276] a) R. M. Freidinger, J. S. Hinkle, D. S. Perlow, B. H. Arison, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 77-81. b) J. Dufour, L. Neuville, J. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10523-10534. c) Y. Hitotsuyanagi, A. Miyazawa, T. Hinosawa, Y. Nakagawa, T. Hasuda, K. Takeya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6728-6731. d) M. J. Moschitto, C. A. Lewis, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4773-4777.

Zunächst musste das D-3-Iodtyrosin (**356**) dargestellt werden, welches kommerziell nur zu sehr hohen Preisen verfügbar war. Die Iodierung von Tyrosinen ist nicht trivial, da die 3-Mono- oft mit der 3,5-Diiodierung konkurriert. Bei der am häufigsten verwendeten Methode von Pitt-Rivers wird durch die Zugabe von wässriger Iod-Lösung zu wässrigem Ammoniak in situ das hochexplosive Stickstofftriiodid erzeugt, welches D-Tyrosin (**355**) monoiodiert.^[277] Aufgrund der Gefährlichkeit dieser Verbindung wurden zwei neuere Verfahren getestet. Bei einer Variante wird ein Iodierungsreagenz aus Natriumiodid und Natriumhypochlorit erzeugt,^[278] während bei der anderen eine Kombination aus Iod und CAN zum Einsatz kommt.^[279] Mit beiden Verfahren konnte jedoch das monoiodierte Produkt **356** nicht selektiv erhalten werden. Eine Iodierung mit Iod/Silber(I)triflat^[276b] schied wegen der berichteten geringen Ausbeute und eine Variante mit Iod/Quecksilber(II)acetat^[106c] wegen der Giftigkeit aus. Die Stickstofftriiodid-Methode funktionierte hingegen zuverlässig und lieferte ähnlich wie in der Literatur beschrieben Iodtyrosin **356** in 63% Ausbeute (Schema 114). Wichtig war, dass die Iodlösung über eine Spritzenpumpe über 90 min zugetropft wurde und der pH-Wert der Lösung nach Beendigung der Reaktion und Entfernen der Hauptmenge an NH₃ sorgfältig auf 4.5 eingestellt wurde, um einerseits eventuell verbleibendes Stickstofftriiodid zu zerstören und andererseits das Produkt **356** vollständig auszufällen.



Schema 114: Zugang zum D-3-Iodtyrosin (**356**) mit der Methode von Pitt-Rivers.^[277]

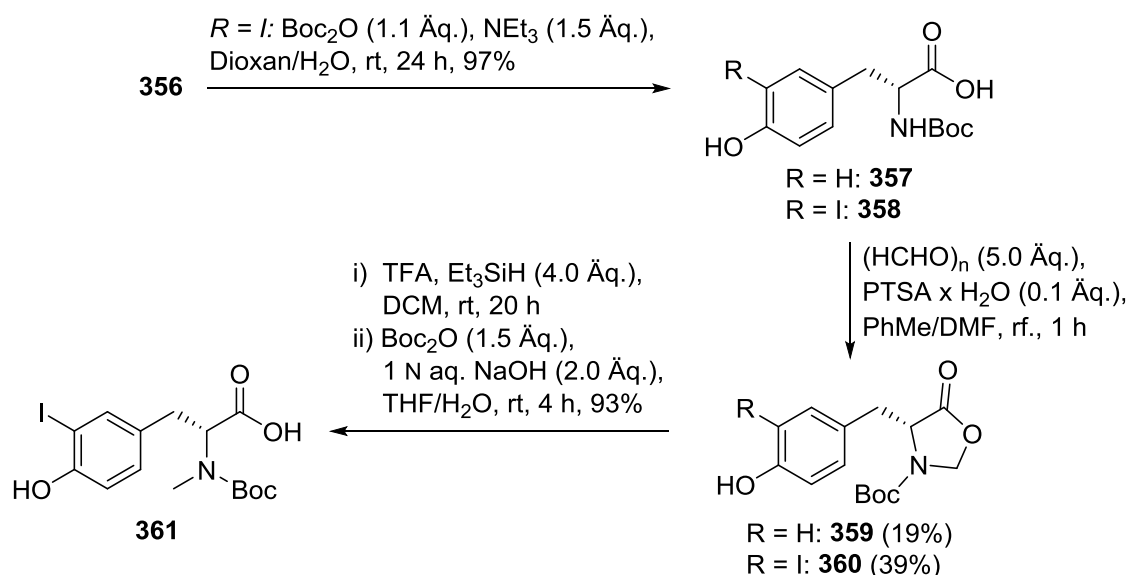
Als N-terminale Schutzgruppe für die Aminosäure **361** wurde Boc ausgewählt, da die Peptidkupplung mit dem Boc-Protokoll bereits für Hemiasterlin (**9**) ausgezeichnet funktioniert hatte. Die Boc-Schützung von Iodtyrosin **356** zum Boc-Produkt **358** verlief in exzellenter Ausbeute von 97%. Leider galt dies nicht für die Oxazolidinonbildung mit Paraformaldehyd, bei der trotz mehrfacher Wiederholung maximal 39% des Produkts **360** isoliert werden konnten, ohne dass mittels DC noch Edukt **358** detektierbar gewesen wäre. Dies war unerwartet, da in der Literatur für die Umsetzung von *N*-Fmoc- und *N*-Cbz-geschützten Iodtyrosinen deutlich höhere Ausbeuten berichtet worden waren.^[93,276c,d] Auch *N*-Boc-Hydroxyphenylglycin konnten Zhu et al. in 80% Ausbeute ins Oxazolidinon überführen.^[276b] Die Reaktion wurde mit nicht iodiertem *N*-Boc-D-Tyrosin (**357**) wiederholt, wobei sogar nur 19% Ausbeute an Oxazolidinon **359** erzielt werden konnten. Der Grund für die schlechte Ausbeute könnte eine durch PTSA katalysierte Polymerisation der Tyrosine **357** und **358** mit Formaldehyd gewesen sein, da stets große Mengen eines unlöslichen Feststoffs entstanden, der

[277] R. Pitt-Rivers, *Chem. Ind.* **1956**, 21.

[278] a) K. J. Edgar, S. N. Falling, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5287-5291. b) E. W. Schmidt, J. T. Nelson, J. P. Fillmore, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3921-3924.

[279] B. Das, M. Krishnaiah, K. Venkateswarlu, V. S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 81-83.

sich kaum noch aus den Kolben entfernen ließ. Die reduktive Umwandlung des Oxazolidinons **360** in die gewünschte Aminosäure **361** verlief hingegen glatt in 93% Ausbeute (Schema 115).



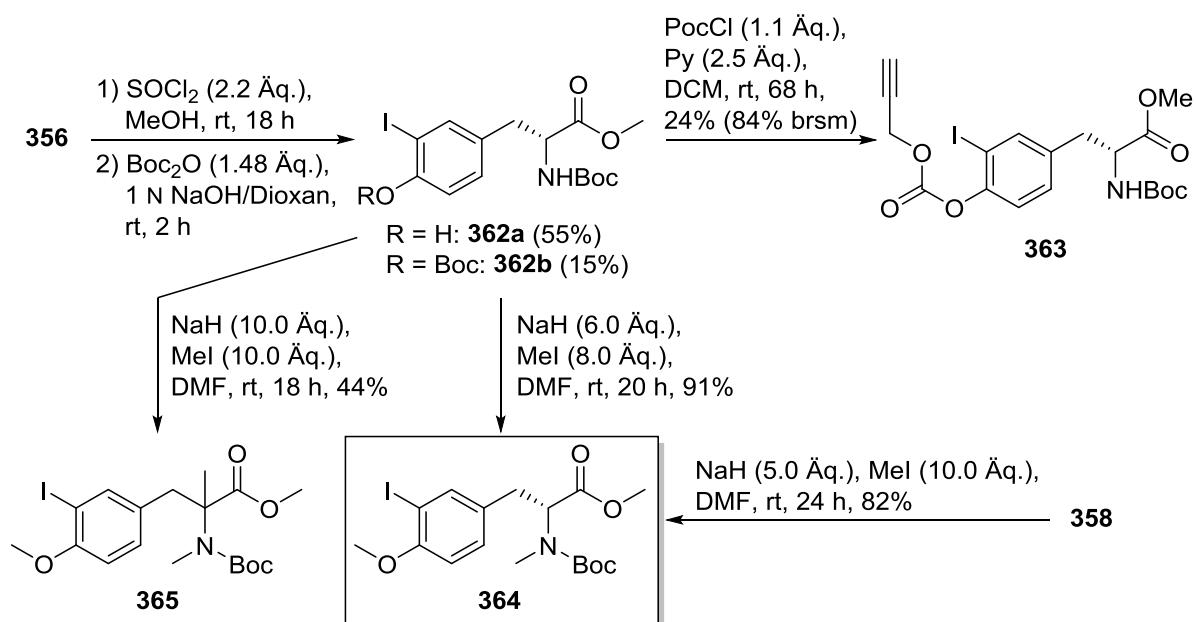
Schema 115: Oxazolidinonbildung zur *N*-Methylierung an den Tyrosinen **357** und **358**.

Da jedoch die Oxazolidinonbildung insbesondere beim Scale-up meist noch deutlich geringere Ausbeuten als 39% lieferte und somit unzuverlässig war, wurde der alternative Weg über die *N*-Methylierung mit Iodmethan ebenfalls in Angriff genommen (Schema 116). Dazu wurde D-3-Iodtyrosin (**356**) zunächst mit Thionylchlorid in MeOH zum Methylester-Hydrochlorid überführt und anschließend die Verbindung mit Boc_2O in 1 N NaOH/Dioxan Boc-geschützt. Dabei wurden der *N*-Boc-Methylester **362a** (55% über zwei Stufen) sowie das *N,O*-Di-Boc-geschützte Nebenprodukt **362b** (15%) erhalten. Die Verwendung der überstöchiometrischen Menge Boc_2O wirkte sich nachteilig auf die Selektivität der Boc-Schätzung aus.

Vor der *N*-Methylierung des Tyrosins **362a** stellte sich die Frage, ob und wie dessen phenolische OH-Gruppe geschützt werden sollte. Dieses Problem war delikat, da Seragamid A (**110**) mit einem Threonin-Baustein noch über eine weitere Aminosäure mit Hydroxygruppe verfügt, welche sich nah an der Esterbindung des Depsipeptids **110** befindet und somit entweder störend oder auch proaktiv auf eine Veresterung oder Makrolactonisierung wirken könnte. Daher sollten zwei orthogonale Schutzgruppen auf den Hydroxygruppen von Tyrosin **362a** und Threonin **367** eingeführt werden, um in den letzten Schritten der Totalsynthese mehr Variationsmöglichkeiten zu haben. Tatsächlich ist die Anzahl möglicher Schutzgruppen für Threonin- und Tyrosin-OH-Gruppen im Boc-Protokoll sehr begrenzt.^[280] Für die Schätzung von Threonin **367** erwies sich eine Silylschutzgruppe als am besten geeignet (s. Kap. 3.5.2), sodass Tyrosin **362a** nicht wie in den meisten Iodtyrosin-Synthesen als Silylether geschützt werden konnte.^[93,108,110d] Stattdessen wurde die Einführung einer Propargyloxycarbonyl-(Poc)-Schutzgruppe avisiert, welche sich einfach an Tyrosin **362a** einführen lassen sollte und außerdem sehr selektiv durch einen Kobalt- oder Molybdänkomplex abgespaltbar sein

[280] A. Isidro-Llobet, M. Álvarez, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2455-2504.

sollte.^[280,281] Unerfreulicherweise war das benötigte Reagenz PocCl nicht kommerziell erhältlich und musste aus Propargylalkohol und Triphosgen hergestellt werden (71%, nicht gezeigt).^[281] Die Poc-Schätzung selbst verlief nicht zufriedenstellend und lieferte das Carbonat **363** in nur 24% Ausbeute, wobei 60% Edukt reisoliert werden konnten (Schema 116).



Schema 116: Zugang zum methylierten Iodtyrosin **364** und Poc-Schätzung von **362a**.

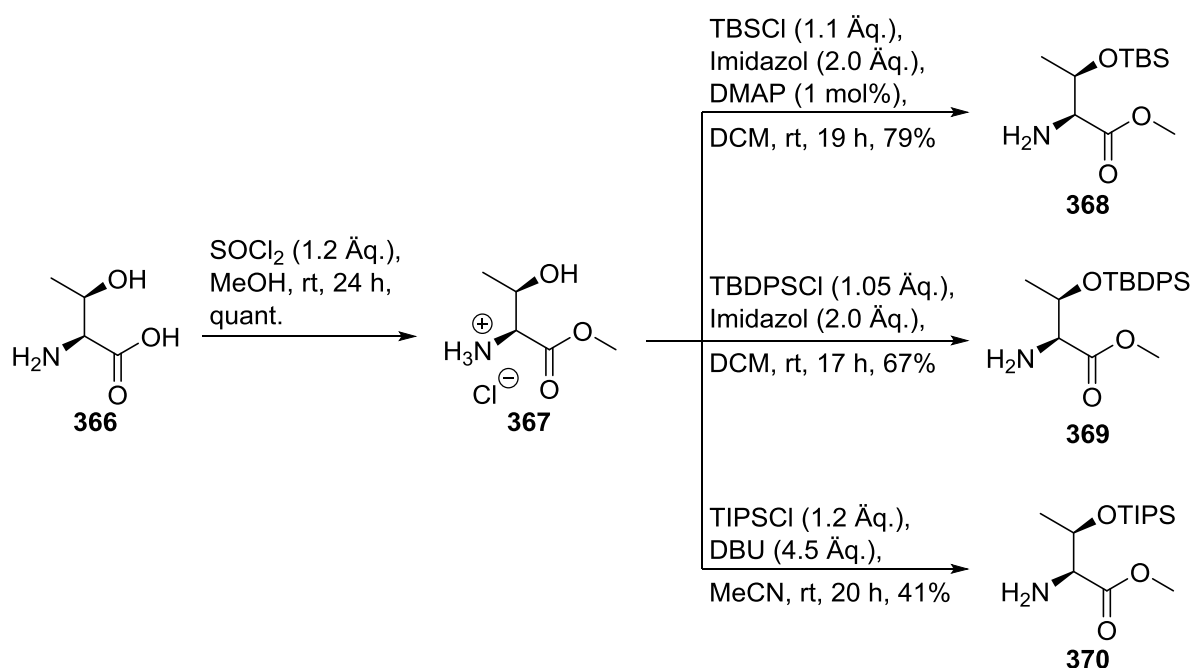
Da auch die Synthese des Molybdänkomplexes problematisch war, wurde statt einer Poc-Schätzung eine einfachere Möglichkeit ins Auge gefasst. Phenolische Hydroxygruppen lassen sich leicht in Methylether überführen, welche anders als Alkylmethylether mit relativ vielen Methoden wieder gespalten werden können. Da im nächsten Schritt ohnehin eine *N*-Methylierung durchgeführt werden sollte, war der Plan, beide Methylgruppen in einem Schritt einzuführen und so die fertige Aminosäure **364** zu erhalten (Schema 116). Dies gelang durch Verwendung der bewährten Kombination aus Natriumhydrid und Iodmethan in DMF^[107b] in 91% Ausbeute. Misstrauen erweckte allerdings die Beobachtung, dass bei stark überstöchiometrischen Mengen an Base und Iodmethan statt des gewünschten Produkts **364** die methylierte Aminosäure **365** mit einem α -quartären Zentrum als einziges Produkt gebildet wurde (Schema 116). Der Verdacht entstand, dass die Deprotonierung am α -Kohlenstoffatom von Tyrosin **362a** so einfach sei, dass mit einem Basenüberschuss neben der *N*-Methylierung auch eine Teilpimerisierung stattfinden würde. Tatsächlich war die Verbindung **364** fast vollständig racemisiert worden, wie eine HPLC-Analyse an chiraler Phase (CHIRALPAK® IA, Hexan/*i*PrOH 90:10) zeigte. Daher musste die Menge an Base reduziert werden, was sich jedoch als schwierig herausstellte. Wurden nur die mindestens benötigten 2.0 Äquivalente oder ein geringer Überschuss an NaH eingesetzt, lief die *N*-Methylierung nie vollständig ab, wie sich leicht im ^1H -NMR-Spektrum erkennen ließ. Ein geeigneterer Weg war die direkte Methylierung des *N*-Boc-D-3-Iodtyrosins (**358**), wodurch einerseits die Synthese verkürzt werden konnte und andererseits ein zumindest geringerer Basenüberschuss im Vergleich zur

[281] a) Y. Fukase, K. Fukase, S. Kusumoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1169-1170. b) R. Ramesh, K. De, S. Gupta, S. Chandrasekaran, *J. Chem. Sci.* **2008**, 120, 163-173.

Methylierung der Verbindung **362a** nötig war. Mit 5.0 Äquivalenten Natriumhydrid statt der mindestens benötigten 3.0 Äquivalente sowie 10.0 Äquivalenten Iodmethan wurde die Zielaminosäure **364** in 82% Ausbeute und einem Enantiomerenverhältnis von ca. 5:1 erhalten.

3.5.2 Schutzgruppenstrategien und Peptidkupplung

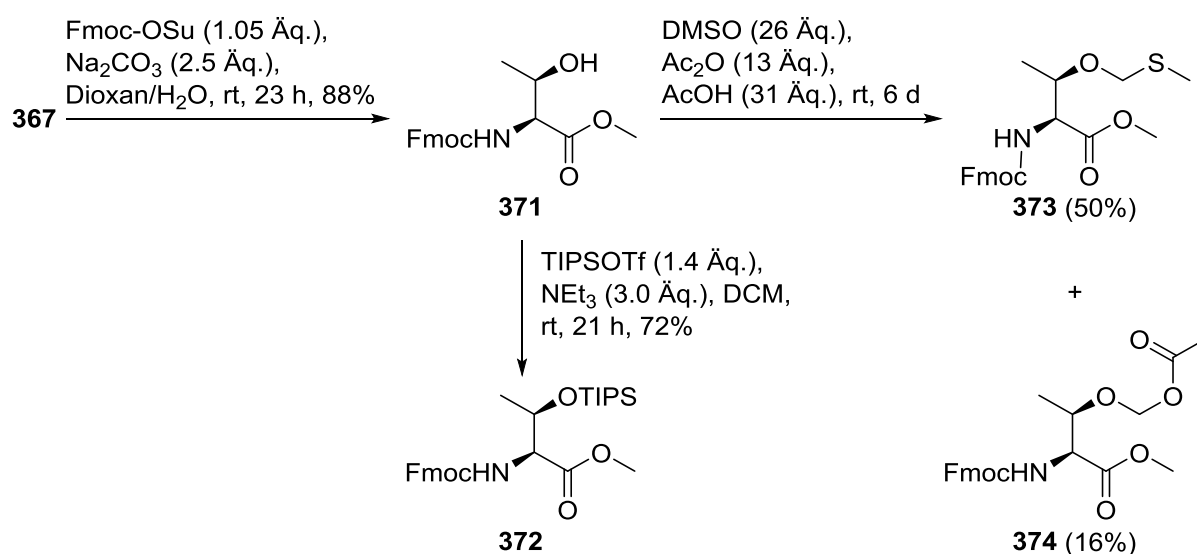
Bevor der Tripeptid-Teil von Seragamid A (**110**) aufgebaut werden konnte, musste der L-Threonin-Baustein noch geeignet geschützt werden (vide supra). Nach der Schützung des C-Terminus als Methylester (SOCl_2 , MeOH, **367**) ließen sich verschiedene Silylschutzgruppen in moderaten bis sehr guten Ausbeuten einführen (Schema 117). Unerwartet waren die deutlichen Reaktivitätsunterschiede für die verschiedenen Silylschutzgruppen. Am besten funktionierte die Einführung der TBS-Schutzgruppe (**368**, 79%),^[282a] während für die TBDPS-Schutzgruppe die Ausbeute auf 67% sank (**369**).^[282b] Als besonders kapriziös stellte sich die TIPS-Schützung heraus. Bei der Verwendung von TIPS-Chlorid wurden mit dem bewährten Imidazol oder mit NEt_3 als Base nur magere Ausbeuten von 7% bzw. 6% des Ethers **370** erreicht. Mit dem reaktiveren TIPS-Triflat war die Reaktion unselektiv und führte zu mehreren Produkten. Umgehen ließ sich das Problem nur durch vorherige Fmoc-Schützung der Aminogruppe, nach welcher mit TIPS-Triflat die Hydroxygruppe geschützt werden konnte (**372**, Schema 118). Allerdings mussten beide Stufen säulenchromatographisch aufgereinigt werden, und das Produkt der Fmoc-Entschützung mit Piperidin (nicht gezeigt) lief auf der DC-Karte auf gleicher Höhe wie das ebenfalls gebildete Fulven-Piperidin-Addukt. Erfreulicherweise konnte bei Verwendung von DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) als Base das TIPS-geschützte Threonin **370** in einem Schritt in einer akzeptablen Ausbeute von 41% erhalten werden. Tatsächlich handelt es sich laut einer SciFinder®-Recherche um die erste Synthese des (OTIPS)-Threonin-Methylesters **370**.



Schema 117: Darstellung der Seitenketten-silylgeschützten Threonine **368**, **369** und **370**.^[282]

[282] a) U. Kauhl, L. Andernach, S. Weck, L. P. Sandjo, S. Jacob, E. Thines, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 215-228. b) V. Farina, S. I. Hauck, EP0525589 A1, **1992**.

Da die obigen Silylschutzgruppen teils problematisch aufgrund ihres großen sterischen Anspruchs und der Tendenz zur Silylmigration sind, wurden auch alternative Schutzgruppen betrachtet. In der Literatur fanden sich im Boc-Protokoll Beispiele mit der Benzylschutzgruppe, welche allerdings aufgrund ihrer Entfernung mit Pd/C und H₂ inkompatibel zum iodierten Tyrosin **364** und der Doppelbindung des Tetraketids **352** gewesen wäre.^[283] Die Poc-Schützung wäre noch möglich gewesen, wurde allerdings aufgrund der mit dem Iodtyrosin **362a** gemachten Erfahrungen ausgeschlossen.^[280] Potentiell gut geeignet erschien die Methylthiomethyl-Schutzgruppe (MTM), die gegenüber vielen sauren und basischen Reagenzien stabil sein sollte und selektiv mit Silber(I)nitrat oder Quecksilber(II)chlorid entfernt werden könnte.^[284] Allerdings gilt die MTM-Schutzgruppe als schwierig einzuführen, was sich auch für die MTM-Schützung der Fmoc-Threonine **367** und **371** zeigen sollte. Der Methylester **367** ließ sich nicht selektiv umsetzen und am Fmoc-geschützten Threonin **371** scheiterten die meisten literaturbekannten Methoden zur MTM-Schützung (u. a. Dibenzoylperoxid/Dimethylsulfid oder MTM-Chlorid/Silber(I)nitrat/NEt₃).^[284] Schließlich gelang die Schützung durch Rühren des Edukts **371** in einem Gemisch aus DMSO, Essigsäureanhydrid und Essigsäure.^[285] Dabei wurde in einer Pummerer-Umlagerung das Produkt **373** in 50% Ausbeute erhalten, wobei allerdings eine lange Reaktionszeit von sechs Tagen bis zum vollständigen Umsatz nötig war und außerdem das acetylierte Nebenprodukt **374** (16%) entstand (Schema 118). Vom synthetischen Standpunkt aus war die MTM-Schützung damit wenig attraktiv.



Schema 118: TIPS- und MTM-Schützung des Fmoc-Threoninmethylesters **371**.

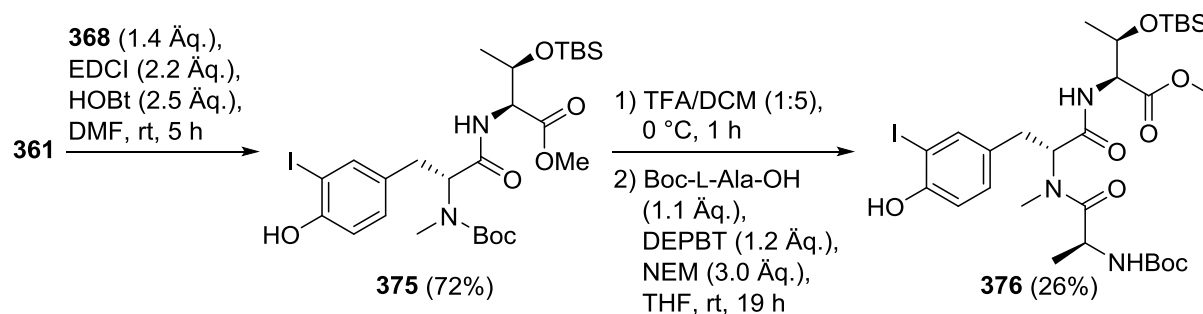
Aufgrund der einfachen Darstellung wurde zunächst das TBS-geschützte Threonin **368** für die Synthese des Tripeptid-Teils eingesetzt. Die Tripeptid-Synthese verlief in mehreren Generationen. Zunächst wurde das Iodtyrosin-Derivat **361** mit der freien phenolischen OH-Gruppe evaluiert. Idealerweise würde sich bei dessen erfolgreicher Umsetzung zum Tripeptid **376** die Schutzgruppenstrategie signifikant vereinfachen. Dieser Ansatz war nur

[283] H. Ishiwata, H. Sone, H. Kigoshi, K. Yamada, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4712-4713.

[284] P. G. M. Wuts, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 5. Aufl., John Wiley & Sons, Hoboken, **2014**, S. 45-47.

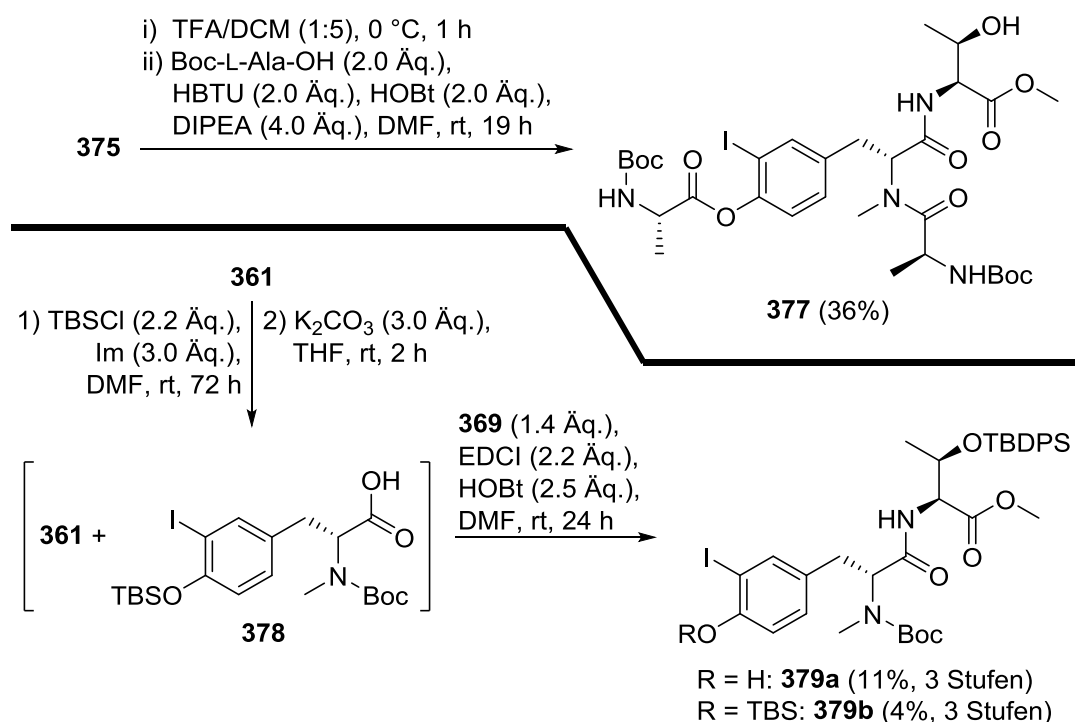
[285] A. F. Petri, J. S. Schneekloth Jr., A. K. Mandal, C. M. Crews, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3001-3004.

begrenzt geeignet (Schema 119). Die EDCI/HOBt-vermittelte Kupplung von Iodtyrosin **361** mit TBS-Threonin **368** funktionierte gut und Dipeptid **375** wurde in 72% Ausbeute ohne Epimerisierung erhalten. Für die darauffolgende Kupplung des mittels TFA/DCM am N-Terminus entschützten Dipeptids **375** mit Boc-L-Ala-OH konnte jedoch bei mehreren Versuchen keine zufriedenstellende Ausbeute erzielt werden. Im besten Durchlauf wurde mit DEPBT als Kupplungsreagenz das Tripeptid **376** in 26% Ausbeute erhalten.



Schema 119: Synthese der ersten Generation von Tripeptid **376**.

Ein unerwartetes Produkt entstand, wenn statt DEPBT die Kombination aus dem Kupplungsreagenz HBTU und HOBt für die Verknüpfung des Boc-entschützten Dipeptids **375** mit Boc-L-Alanin verwendet wurde. Dabei wurde statt des erwarteten Tripeptids **376** das Peptid **377** in 36% Ausbeute erhalten, bei dem es zusätzlich zur erwünschten Kupplung außerdem zu einer Veresterung der freien Hydroxygruppe des Iodtyrosins mit Boc-L-Alanin gekommen war (Schema 120).

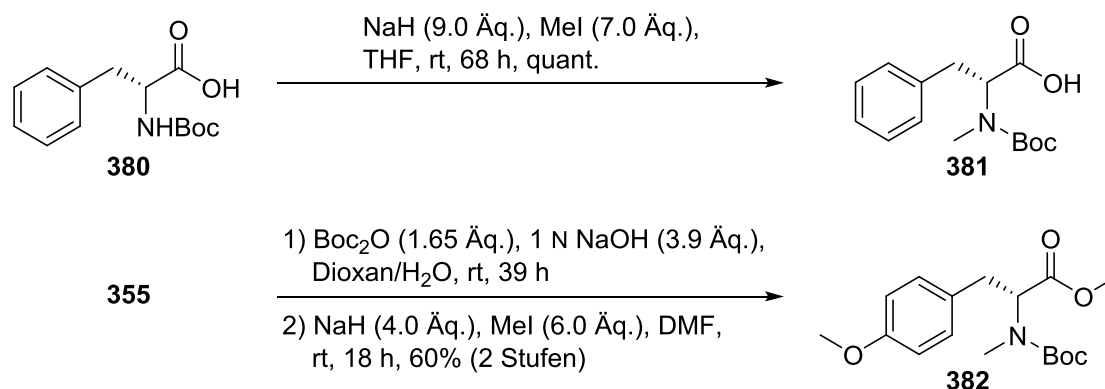


Schema 120: Screening weiterer Parameter für den Zugang zum Tripeptid **376**.

Damit stand dieser Weg zur Tripeptidsynthese vor einem Dilemma: Mit den meisten Kupplungsreagenzien konnten nur geringe Ausbeute an Tripeptid **376** erhalten werden; bei besonders reaktiven Vertretern fand hingegen eine doppelte Kupplung statt. Daher wurde in

einem Übersichtsexperiment überprüft, ob die Synthese des Tripeptids mit dem literaturbekannten, am Phenol TBS-geschützten Iodtyrosin **378**^[107a] besser gelänge. Dessen Darstellung erwies sich als problematischer als erwartet, da trotz langer Reaktionszeiten stets ein Gemisch aus dem seitenketten-geschützten Produkt **378** und Edukt **361** erhalten wurde (Verhältnis nicht aufgeklärt). Wurde dieses Gemisch direkt mit Threonin **369** gekuppelt (EDCI/HOBt), konnten die beiden Dipeptide **379a** (11% über 3 Stufen) und **379b** (4% über 3 Stufen) erhalten werden (Schema 120). Da eine Silylierung am Tyrosin **361** aufgrund mangelnder Orthogonalität ohnehin nicht sinnvoll gewesen wäre (s. o.), wurden die Produkte **379a** und **379b** nicht weiter umgesetzt. Gezeigt hatte sich allerdings, dass die EDCI-Kupplung auch auf Seitenketten-geschützte Tyrosine anwendbar wäre.

Wie zu diesem Zeitpunkt ersichtlich war, erforderte die stereoselektive, effiziente Synthese des Tripeptidteils von Seragamid A (**110**) eine sorgfältige Optimierung in puncto Schutzgruppenstrategie und Kupplungsbedingungen. Zwei vereinfachte Modellpeptide sollten zu diesem Zweck dargestellt werden, bei denen jeweils das aufwendiger darzustellende D-Iodtyrosin **364** durch einen D-Phenylalanin-^[286] oder einen D-Tyrosinrest^[287] ersetzt sein sollte. Die Synthese der nötigen Bausteine **381** und **382**, die nach literaturbekannten Methoden aus kommerziell erhältlichen Vorläufern dargestellt wurden, ist in Schema 121 gezeigt.^[106d,288]



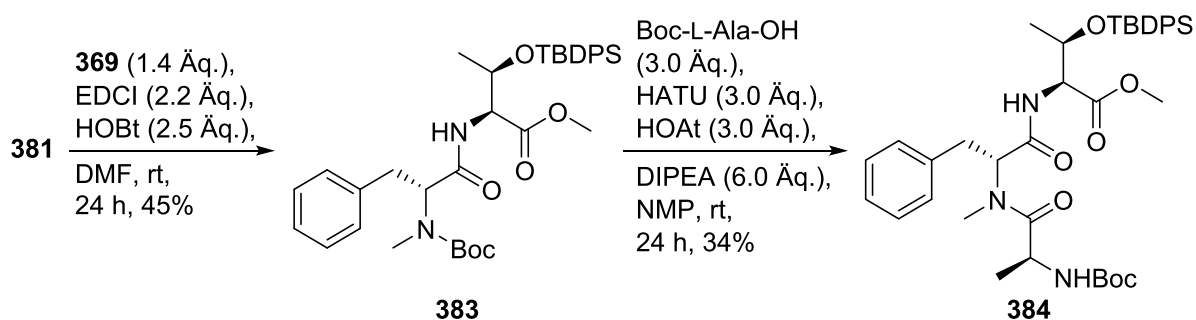
Schema 121: Darstellung der Kupplungsvorstufen **381** und **382**.^[106d,288]

Den Ausgangspunkt der Optimierungsarbeiten bildete das Phenylalanin **381**. Dieses wurde zunächst nach den oben entwickelten, bewährten Bedingungen für die EDCI/HOBt-Kupplung mit Threonin **369** verknüpft, wobei Dipeptid **383** in 45% Ausbeute erhalten wurde. Da die bisherigen Kupplungsreagenzien (EDCI/HOBt, DEPBT, HBTU/HOBt) keine gute Performance gezeigt hatten, wurde die Kupplung mit Boc-L-Ala-OH mit der Kombination HATU/HOAt durchgeführt. Diese hatte sich auch bei der Totalsynthese von Hemiasterlin (**9**) bewährt (vgl. Tabelle 13). Trotz dieser Überlegungen konnte Modell-Tripeptid **384** auch mit diesen Kupplungsbedingungen nur in 34% Ausbeute erhalten werden (Schema 122).

[286] In Zusammenarbeit mit J. Kielhorn, Forschungspraktikum B, TU Braunschweig, Braunschweig, **2016**.

[287] In Zusammenarbeit mit G. Hertrampf, Bachelorarbeit, TU Braunschweig, Braunschweig, **2016**.

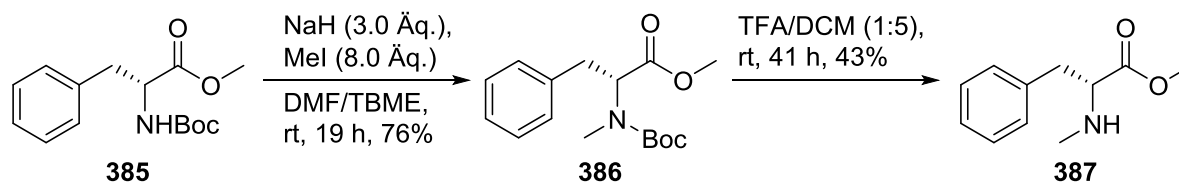
[288] G. V. Reddy, R. S. C. Kumar, G. Shankaraiah, K. S. Babu, J. M. Rao, *Helv. Chim. Acta* **2013**, 96, 1590-1600.



Schema 122: Synthese des Modellpeptids **384** mit Schritten der ersten Generation.

Da auch die Synthese des vereinfachten Tripeptids **384** nicht in hohen Ausbeuten gelang, waren mehrere Optionen denkbar. Zum einen könnten die eingesetzten Reagenzien selbst oder deren Reaktionsprodukte mit dem Peptid weiterreagiert und so die Ausbeute gemindert haben. Da jedoch außer der EDCI/HOBt-Kupplung bislang keine Kupplung besonders gut gelungen war und den eingesetzten Reagenzien verschiedene Aktivierungsmethoden zugrunde lagen, wurde dies als unwahrscheinlich betrachtet. Zum anderen könnten die eingesetzten, sperrigen Boc- bzw. Silylschutzgruppen den Erfolg der Kupplungen negativ beeinträchtigt haben. Zur Überprüfung dieser Vermutung hätte die komplette Synthesestrategie überarbeitet werden müssen, was vermieden werden sollte. Daher wurde zunächst eine dritte Möglichkeit überprüft, nämlich, dass die Kupplungsreihenfolge der Bausteine eine Rolle spielen könnte und in der bisherigen Form ungünstig gewesen war.

Somit wurde die Synthese des Phenylalanin-basierten Tripeptids **384** derart modifiziert, dass als erstes die Kupplung des Phenylalanins **387** mit Boc-L-Ala-OH und erst danach die Kupplung des Dipeptids **388** mit Threonin **369** stattfinden sollte. Dazu wurde das kommerziell verfügbare, geschützte Phenylalanin **385** zunächst mit NaH/Mel *N*-methyliert^[289] und anschließend der N-Terminus mittels TFA/DCM entschützt. Bisher waren die Boc-entschützten Amine immer direkt als TFA-Salze umgesetzt worden (vgl. Schema 120), sodass sich die Frage stellte, ob eine vorherige Isolierung des freien Amins **387** vorteilhaft wäre. Daher wurde das TFA-Salz des Amins **387** über eine Normalphasen-Säulenchromatographie [CHCl₃/MeOH (10:1)] aufgereinigt. Dies führte allerdings zu einem deutlichen Ausbeuteverlust (nur 43% isoliertes Produkt **387**, Schema 123), sodass bei allen weiteren Versuchen direkt die TFA-Salze der Aminosäurekomponenten in den Kupplungsschritten eingesetzt wurden.

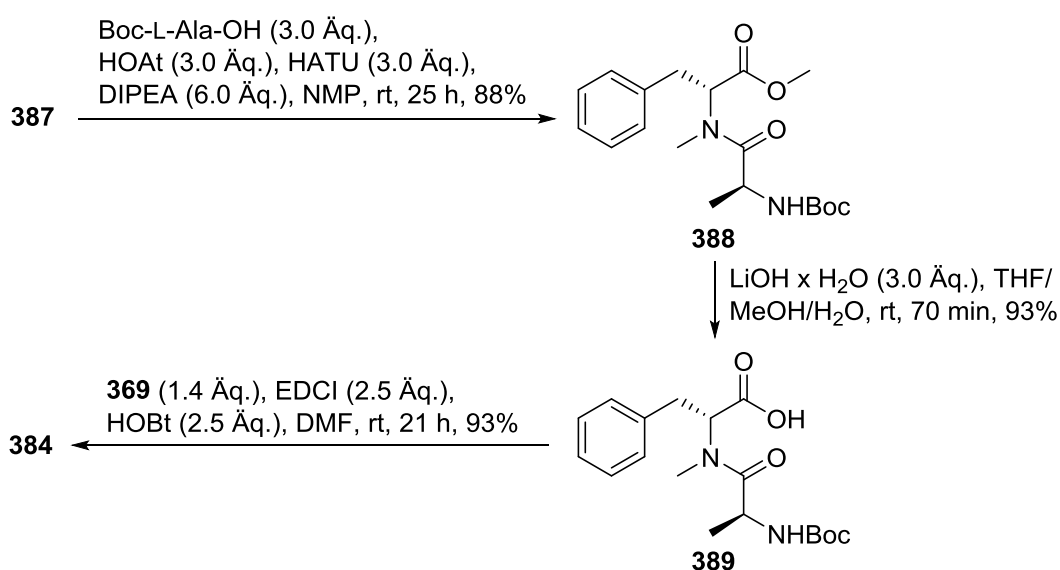


Schema 123: Zugang zum *N*-Methyl-Phenylalanin **387** für die neue Kupplungsreihenfolge.^[289]

Die obige Hypothese, dass die Reihenfolge der Kupplung der entscheidende Punkt für die Tripeptidsynthese wäre, wurde durch die in Schema 124 gezeigten Versuche bestätigt. Für

[289] P. Das, M. Himaja, *Int. J. Drug Dev. Res.* **2010**, 2, 364-370.

die Kupplungsschritte wurden die gleichen Reagenzienkombinationen wie in Schema 122 verwendet, wobei diese mit der neuen Kupplungsreihenfolge deutlich besser abliefen. Für die HATU/HOAt-Kupplung mit Boc-L-Ala-OH konnte eine sehr gute Ausbeute von 88% des Dipeptids **388** erzielt werden. Das Produkt **388** war erneut ein Diastereomerenmischungs aufgrund der Teilepimerisierung am α -Kohlenstoffatom von Phenylalanin **386** bei dessen *N*-Methylierung, was jedoch zunächst ignoriert wurde. Nach der Verseifung des C-Terminus von Dipeptid **388** mittels LiOH-Monohydrat konnte auch für die EDCI/HOBt-Kupplung mit TBDPS-Threonin **369** eine sehr gute Ausbeute von 93% erreicht werden.^[286] Die Versuche zum mit D-Phenylalanin aufgebauten Tripeptid **384** zeigen daher in beeindruckender Weise, wie wichtig in manchen Fällen Details wie die Kupplungsreihenfolge sind, obwohl in der Reaktionskontrolle z. B. mittels DC-MS zunächst kaum Unterschiede zu erkennen waren.

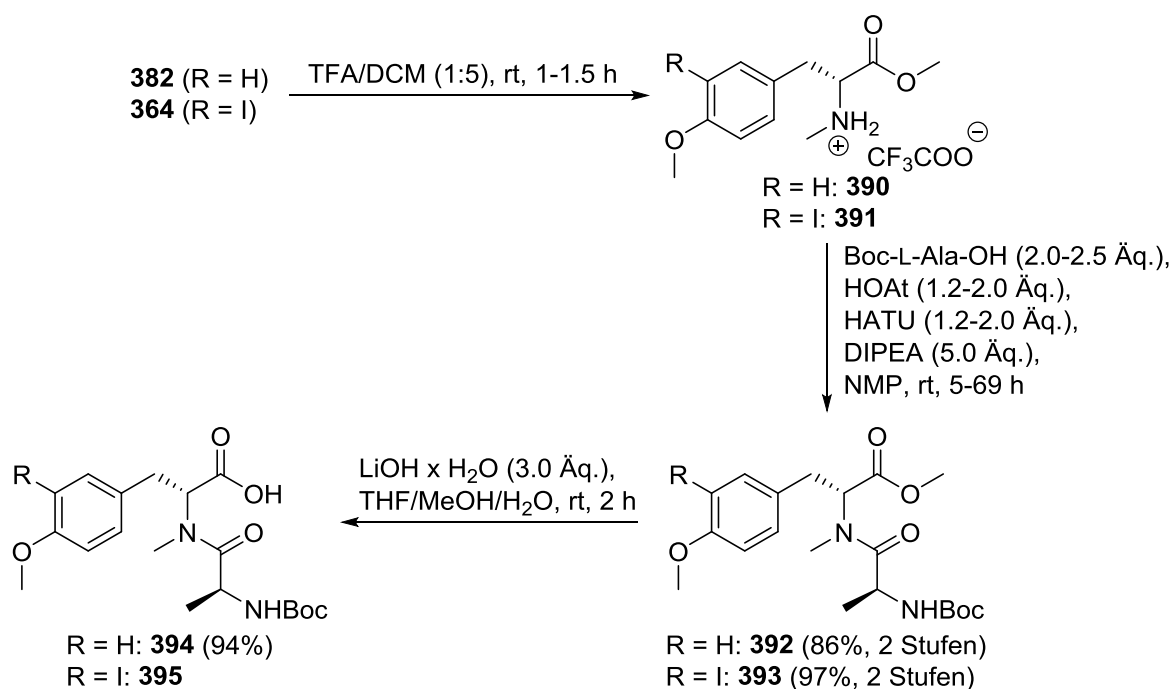


Schema 124: Verbesserte Synthese von Tripeptid **384** durch geänderte Kupplungsreihenfolge.

Durch die positiven Resultate bei den zum Tripeptid **384** durchgeführten Studien ermutigt, wurden nun das Tyrosin-Derivat **382** und das Iodtyrosin **364** sowie deren Transformation zu einem Tripeptid untersucht. Die Synthese des benötigten Tyrosin-Bausteins **382** verlief analog zu der des Iodtyrosins **364** (Schema 121). Auch hier stellte sich die Anfälligkeit des Tyrosins **382** gegenüber einer Epimerisierung am α -Kohlenstoffatom wieder als Problem heraus. Unglücklicherweise konnte diese nicht vollständig unterdrückt werden, da bei der Einführung von drei Methylgruppen, wie sie sowohl für Tyrosin **355** als auch für Iodtyrosin **358** vorgenommen wurde, wie in Schema 116 und Schema 121 angegeben stets ein gewisser Überschuss an Base verwendet werden musste. Der Einsatz von nur 3.0 Äquivalenten Base war auch bei Tyrosin **355** keine Alternative, weil wie in Kap. 3.5.1 für Iodtyrosin **358** erwähnt die *N*-Methylgruppe dann nur teilweise eingeführt wurde. Nach den Peptidkupplungen wurde dann ein Gemisch aus sowohl den „richtigen“ Tripeptiden (Schema 126) als auch deren nicht *N*-methylierten Analoga erhalten. Da sich dieses nicht mehr auftrennen ließ, wohingegen sich die Diastereomere des für die Totalsynthese verwendeten Tripeptids **397** durch unterschiedliche Reaktivitäten unterscheiden ließen (vgl. Kap 3.6), wurde die Teilepimerisierung auf dieser Stufe in Kauf genommen. Eine Alternative könnte eventuell sein, die drei Methylgruppen

mit selektiven Reagenzien einzeln einzuführen. Der Methylester von Aminosäure **364** könnte zum Beispiel mit TMS-Diazomethan, der Methylether mit K_2CO_3/MeI ^[290] und die *N*-Methylgruppe mit $tBuLi/MeI$ ^[107a] eingeführt werden.

Schema 125 zeigt sowohl die für das Tyrosin **382** als auch die für das originale Iodtyrosin **364** durchgeführten Schritte zur Bildung der C-terminal entschützten Dipeptide **394** und **395**. Nach der Entschützung mittels TFA/DCM erfolgte die Kupplung der TFA-Salze **390** und **391** mit Boc-L-Ala-OH. Für das Tyrosinderivat **390** kam das bewährte HATU/HOAt-Protokoll zum Einsatz (vgl. Schema 124), wodurch das Dipeptid **392** in 86% Ausbeute erhalten werden konnte. Die Verseifung des Methylesters mit LiOH-Monohydrat lieferte Dipeptid **394** (94%).^[287]



Schema 125: Zugang zu den Dipeptiden **394** und **395** nach der optimierten Route.

Für das Iodtyrosin **391** wurde die Kupplung mit Boc-L-Ala-OH untersucht (Tabelle 18), um eine Epimerisierung bei der HATU/HOAt-Kupplung auszuschließen und bereits für das Endgame, in welchem Tripeptid- und Tetraketid-Teil ebenfalls über eine Amidbindung verknüpft werden müssten, mögliche Alternativen zu den bekannten Methoden zu entwickeln. Wie zu erkennen ist, konnte die sterisch anspruchsvolle Amidbildung sowohl mit BEP (91%, Eintrag 1) als auch mit DEPBT (77%, Eintrag 3) realisiert werden. Ebenfalls effizient war die Kupplung mit PyAOP, welches wie HOAt über eine 7-Azabenzotriazol-Teilstruktur verfügt, um einen Aktivester aus der Carbonsäurekomponente zu generieren (84%, Eintrag 2). Die HATU/HOAt-Kupplung wurde für das wichtige Intermediat **393** weiter optimiert, sodass schließlich mit nur 1.2 Äquivalenten der Kupplungsreagenzien in 5 h Reaktionszeit das Dipeptid **393** in einer fast quantitativen Ausbeute erhalten wurde (97%, Eintrag 5), während die vorher verwendeten Bedingungen mit größeren Reagenzmengen eine geringere Ausbeute lieferten (86%, Eintrag 4). In allen Fällen wurden mit den teilepimerisierten Tyrosinbausteinen **382** und **364**

[290] P. G. M. Wuts, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 5. Aufl., John Wiley & Sons, Hoboken, **2014**, S. 475-489.

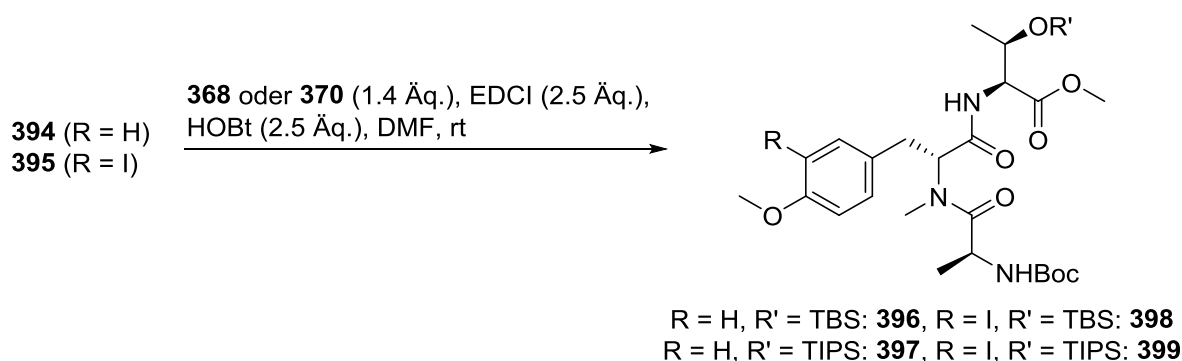
Diastereomerengemische erhalten. Da mit sämtlichen Kupplungsreagenzien das gleiche Diastereomerenverhältnis von 4:1 aus der Integration relevanter $^1\text{H-NMR}$ -Signale bestimmt wurde, konnte eine Epimerisierung bei der Peptidkupplung ausgeschlossen werden. Die Verseifung mittels LiOH-Monohydrat verlief problemlos und das Produkt **395** wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt (Schema 125).

Tabelle 18: Optimierung der Peptidkupplung zum Dipeptid **393** (je 2.0 Äq. Boc-L-Ala-OH).

Reagenz [Äq.]	Additiv [Äq.]	Base [Äq.]	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
BEP (1.1)	-	DIPEA (5.0)	DCM, 0 °C, 2 h	91%
PyAOP (1.3)	-	DIPEA (3.6)	DMF, rt, 10 min	84%
DEPBT (1.2)	-	NEM (5.0)	THF, 0 °C, 2 h, rt, 27 h	77%
HATU (3.0)	HOAt (3.0)	DIPEA (6.0)	NMP, rt, 22 h	86% ^[a]
HATU (1.2)	HOAt (1.2)	DIPEA (5.0)	NMP, rt, 5 h	97%

[a] 3.0 Äq. Boc-L-Ala-OH eingesetzt.

Das etablierte Verfahren der EDCI/HOBt-Kupplung lieferte die gewünschten, an beiden Termini geschützten Tripeptide **396**, **397**, **398** und **399** in hohen Ausbeuten (Schema 126).



Schema 126: Synthese der Tripeptide **396**, **397**, **398** und **399** nach der optimierten Route.

Bei optimierten Reaktionsbedingungen lief die EDCI/HOBt-Kupplung von Dipeptid **395** mit den Threoninen **368** und **370** zu den geschützten Tripeptiden **398** und **399** (Tabelle 19) schnell und in exzellenten Ausbeuten (jeweils 94%, Einträge 3 und 4) ab. Wieder blieb das aus der vorherigen Synthese resultierende Diastereomerenverhältnis von 4:1 erhalten, womit auch diese Kupplung epimerisierungsfrei ablief. Bei den Kupplungen des Tyrosin-Analogons **394** mit den Threoninen **368** und **370** wurden etwas geringere Ausbeuten erhalten (75% bzw. 77%, Einträge 1 und 2). Diese Versuche wurden nur einmal durchgeführt und würden vermutlich auch mit kürzeren Reaktionszeiten ablaufen. Bei der Synthese des TBS-Tripeptids **396** war interessanterweise eine Teilepimerisierung zu beobachten. In diesem Fall fiel nach 114 h Reaktionszeit das Diastereomerenverhältnis leicht auf 3.5:1 ab. Da selbiges bei TIPS-Tripeptid **397** mit 66 h Reaktionszeit nicht beobachtet wurde, ist die EDCI/HOBt-Kupplung dennoch sehr stereokonservierend.

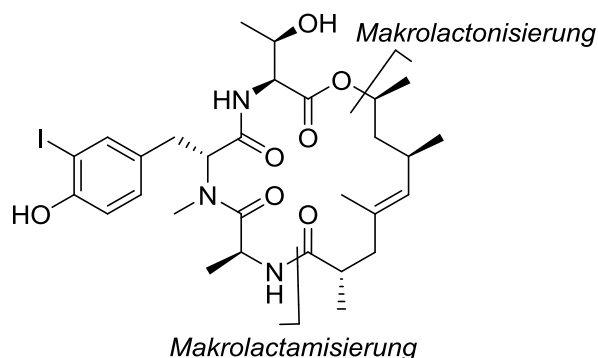
Tabelle 19: Erfolgreicher Zugang zu den Tripeptiden **396**, **397**, **398** und **399**.

Dipeptid	Threonin	Reaktionszeit	Produkt (Ausbeute)	<i>dr</i>
394 (H)	368 (TBS)	114 h	396 (77%)	3.5:1
394 (H)	370 (TIPS)	66 h	397 (75%)	4:1
395 (I)	368 (TBS)	14 h	398 (94%)	4:1
395 (I)	370 (TIPS)	5 h	399 (94%)	4:1

Als Fazit kann festgehalten werden, dass ein effizienter Weg zur Synthese des Tripeptid-Teils von Seragamid A (**110**) gefunden wurde. Einziger Wermutstropfen ist die Teilepimerisierung am α -Kohlenstoffatom der benzyllischen Aminosäuren **364**, **382** und **386** bei der *N*-Methylierung, die eine noch bessere Bilanz der entwickelten Route verhindert. Dieses Problem könnte zum Beispiel über die Oxazolidinon-Route vermieden werden (Schema 115). Gelänge es hier, durch Variation von Amino-Schutzgruppe, Reaktionstemperatur oder Formaldehyd-Quelle eine akzeptable Ausbeute zu erzielen, ergäben sich neben weiteren Möglichkeiten zur Schutzgruppenstrategie am phenolischen Alkohol auch eine Chance zur enantiomerenreinen Darstellung eines für die Tripeptidsynthese geeigneten Iodtyrosin-Bausteins.

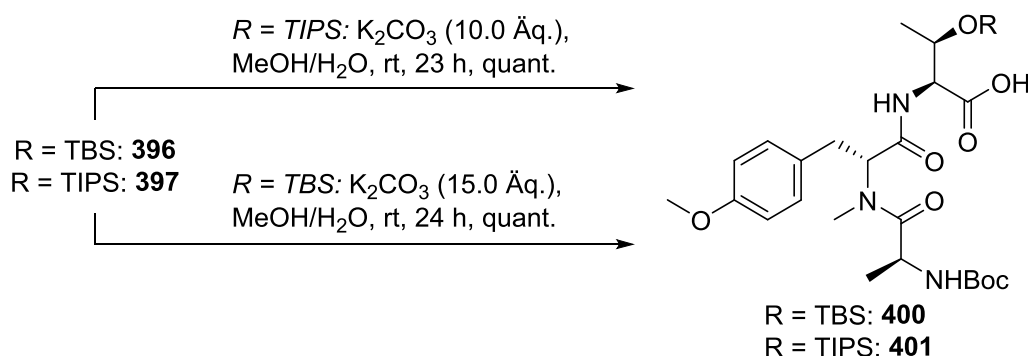
3.6 Synthese eines offenkettigen Seragamids A

Das Endgame der Seragamid A-Synthese sollte Tetraketid **352** mit Tripeptid-Teil **398** oder **399** verknüpfen und nach Entfernung der Schutzgruppen Seragamid A (**110**) liefern. Für den Ringschluss des Depsipeptids **110** waren prinzipiell die in Abbildung 28 gezeigten Optionen denkbar. Eine Möglichkeit wäre, dass zunächst in einer Amidkupplung der N-Terminus des Tripeptids **398** oder **399** mit der Carbonsäurefunktion von Tetraketid **352** verknüpft würde. Der Ringschluss würde in diesem Fall über eine Makrolactonisierung verlaufen, bei der die finale Esterbindung des Depsipeptids gebildet würde. Für die Makrolactonisierung sind in den letzten 50 Jahren zahlreiche Verfahren etabliert worden.^[291] Etwas ungewöhnlicher ist ein zweiter Weg, bei dem zunächst der C-Terminus des Tripeptids **398** oder **399** mit der Alkoholfunktion von Tetraketid **352** verestert wird und danach eine Makrolactamisierung erfolgt, bei der die in Abbildung 28 sich unten befindliche Amidbindung gebildet wird. Hier könnte auf das enorme Repertoire der Peptidkupplungsreagenzien zurückgegriffen werden.^[113] Bei den meisten bisher beschriebenen Totalsynthesen Jasplakinolid-artiger Naturstoffe kam die erste Variante über eine abschließende Makrolactonisierung zum Einsatz.^[111]

Abbildung 28: Mögliche Ringschlussoptionen für den Zugang zu Seragamid A (**110**).

[291] A. Parenty, X. Moreau, G. Niel, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2013**, 113, PR1-PR40.

Die Abspaltung der PMP-Schutzgruppe des Tetraketids **352** wurde mit CAN durchgeführt (Schema 113), dessen hohes Oxidationspotential als Gefahr für den sensiblen Tripeptidteil **398** bzw. **399** angesehen wurde. Somit wurde zunächst die Makrolactamisierungs-Strategie verfolgt, bei der die PMP-Schutzgruppe bereits vor Umsetzung des Tripeptids mit dem Tetraketid entfernt worden wäre. Als erstes musste dazu die Stabilität der Silylschutzgruppen am Threoninteil des Tripeptids gegenüber einer Verseifung des Methylesters überprüft werden. Dazu wurden die Tyrosin-basierten Tripeptide **396** und **397** herangezogen. Sowohl TBS-Tripeptid **396** als auch TIPS-Tripeptid **397** ließen sich mittels K_2CO_3 in MeOH/H₂O ohne Abspaltung der Silylschutzgruppen quantitativ verseifen (**400** und **401**, Schema 127).^[287] Bei der Verseifung des Phenylalanin-Analogons **384** mit einer TBDPS-Schutzgruppe auf dem Threonin kam es hingegen zur fast vollständigen Abspaltung der Schutzgruppe (nicht gezeigt), sodass TDBPS als Schutzgruppe auf dem Threonin für das Endgame ausschied.



Schema 127: Verseifung der Tripeptide **396** und **397** für die mögliche intermolekulare Veresterung mit Tetraketid-Baustein **353**.

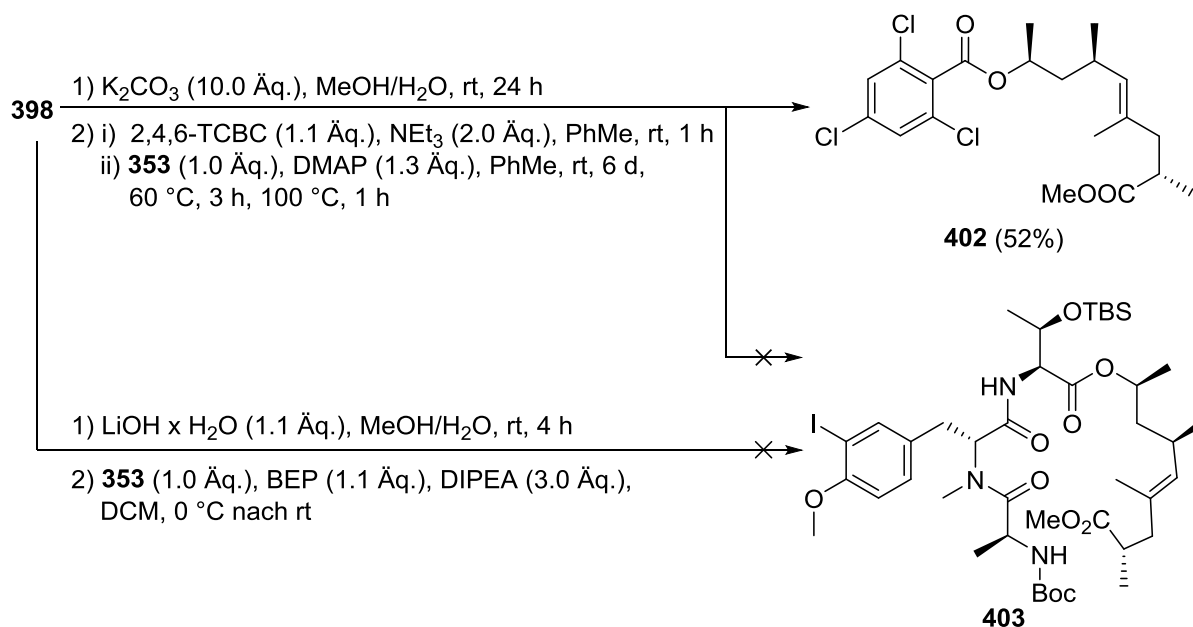
Damit konnte die intermolekulare Veresterung von Tripeptid- und Tetraketid-Teil von Seragamid A (**110**) angegangen werden. Dazu wurde das TBS-Tripeptid **398** eingesetzt (Schema 128). Die für derartige Fälle wohl am häufigsten verwendete Methode ist die Yamaguchi-Veresterung.^[292] Bei dieser wird aus der Carbonsäurekomponente zunächst mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid ((2,4,6-)TCBC) und NEt_3 ein gemischtes Anhydrid gebildet, welches mit DMAP in ein Acylpyridinium-Salz überführt wird. Dieses ist hochreaktiv und kann am Carbonylkohlenstoffatom von der Alkoholkomponente unter Bildung des gewünschten Esters angegriffen werden. Mit der Yonemitsu-Modifikation muss das gemischte Anhydrid nicht vorher isoliert werden und die Reaktion läuft meist bei Raumtemperatur ab, während bei den Originalbedingungen für gewöhnlich auf die Siedetemperatur von Toluol erwärmt wird.^[293]

Diese Methode wurde zuerst getestet (Schema 128). TBS-Tripeptid **398** wurde zunächst mit Kaliumcarbonat analog zu Schema 127 verseift und anschließend mit TCBC und NEt_3 das gemischte Anhydrid gebildet. Nach einer Stunde Rühren wurden Tetraketid **353** sowie DMAP hinzugegeben und das Gemisch weiter bei Raumtemperatur umgesetzt. Durch die drei Chlor-substituenten am TCBC, welche ein charakteristisches Isotopenmuster im Massenspektrum ergaben, konnte die Reaktion gut mittels DC-MS verfolgt werden. Nach 90 min zeigte sich die

[292] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989-1993.

[293] M. Hikota, H. Tone, K. Horita, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 7-9.

Bildung eines Produkts mit drei Chlorsubstituenten ($m/z = [933|935|937]^+$), welches zwar nicht dem erwarteten gemischten Anhydrid entsprach, aber aufgrund der hohen Masse zumindest auf eine Reaktion des TCBCs mit Tripeptid **398** schließen ließ. Unerwartet war hingegen die parallel ablaufende Bildung des symmetrischen Anhydrids von TCBC, welches sich eindeutig durch die Masse und das Isotopenmuster für sechs Chlorsubstituenten nachweisen ließ, als scheinbares Hauptprodukt. Andererseits könnte dieses auch bei der Entwicklung der DC-Karte oder der DC-MS-Untersuchung aus nicht reagiertem TCBC gebildet worden sein. Die Reaktion wurde regelmäßig mittels DC-MS kontrolliert, wobei jedoch auch nach sechs Tagen keine Veränderung zu erkennen war. Selbst das TCBC-Anhydrid konnte noch detektiert werden. Daher wurde das Reaktionsgemisch abschließend für 3 h auf 60 °C und 1 h auf 100 °C erhitzt. Dabei trat eine Folgereaktion ein, bei der jedoch statt des gewünschten offenkettigen Seragamids **403** der Trichlorbenzoesäureester **402** in 52% Ausbeute gebildet wurde. Außerdem konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung nicht reagiertes Tetraketid **353** reisoliert werden. Die Yamaguchi-Veresterung schlug somit fehl.

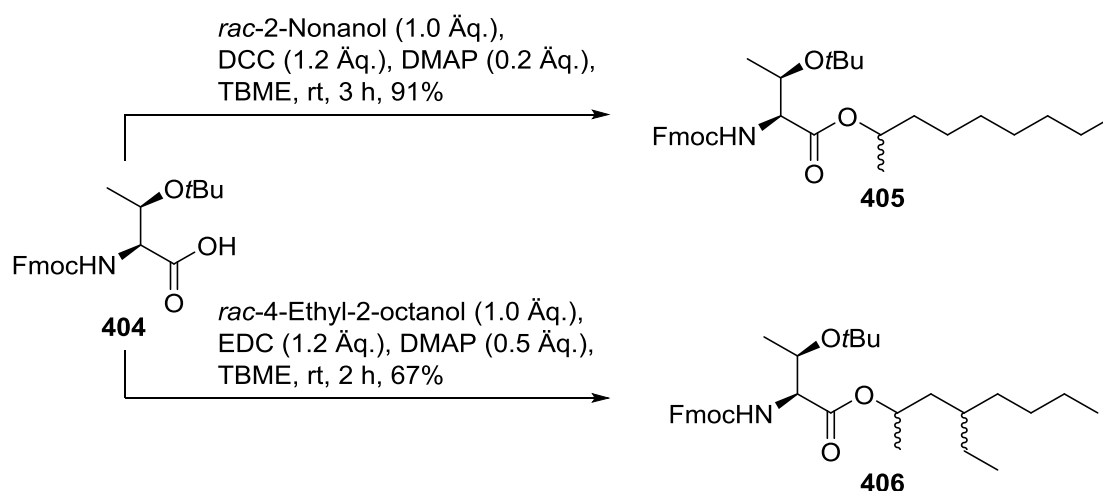


Schema 128: Versuchte intermolekulare Veresterung von Tripeptid **398** mit Tetraketid **353**.

Eine zweite Möglichkeit war der Einsatz von BEP, welches nicht nur wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben für Peptidkupplungen, sondern auch für die Veresterung eingesetzt werden kann.^[114] Tripeptid **398** wurde abweichend von den bisherigen Bedingungen mit LiOH-Monohydrat verseift und anschließend mit BEP und Hünig-Base bei 0 °C umgesetzt (Schema 128). Erneut konnte kein verestertes Produkt **403** erhalten werden. Stattdessen wurden auf der DC-Karte zwei ähnlich laufende Zonen erhalten. Bei der einen, der nicht UV-aktiv war, handelte es sich um das nicht umgesetzte Tetraketid **353** und die zweite, UV-aktive Zone enthielt laut DC-MS das Tripeptid **398**, welches allerdings vorher bei der LiOH-Verseifung vollständig zur Säure umgesetzt worden war. Zwei Möglichkeiten waren denkbar. Entweder handelte es sich bei dieser Zone eigentlich um die freie Carbonsäure oder eine aktivierte Form, welche dann mit dem DC-MS-Elutionsmittel (MeOH mit 0.1% Ameisensäure) vor der Detektion zum Methylester **398** abreagiert hatte, oder der gewünschte Ester **403** war tatsächlich gebildet worden. In diesem Fall könnte die Esterbindung so instabil gewesen sein, dass mit dem

Elutionsmittel sofort eine Umesterung zum Methylester **398** abgelaufen war. Deutlich wahrscheinlicher war allerdings, dass die beiden Substrate **353** und **398** durch fehlende Aktivierung der Carbonsäure nicht miteinander reagiert hatten.

Bei der Veresterung handelte es sich offensichtlich um einen komplexen Fall. Zum einen war das Substrat **398** sehr polar, was einige Methoden ausschloss, und verfügte über eine sperrige Silylschutzgruppe in der Nähe des Reaktionszentrums. Zum anderen war das Tetraketid **353** formal ein sekundärer Alkohol mit ebenfalls relativ großer sterischer Hinderung durch die β -ständige Methylgruppe. Daher wurde die Veresterung nach den wenig erfolgreichen ersten Versuchen nun zunächst in einigen Modellreaktionen evaluiert, um die Erfolgsaussichten der Route abschätzen zu können. Als Säurekomponente wurde das kommerziell verfügbare Fmoc-L-Thr(OtBu)-OH (**404**) ausgewählt, dessen große Fmoc-Schutzgruppe den Peptidteil simulieren sollte, während die ebenfalls sperrige *t*Bu-Gruppe die Silylschutzgruppe abbildete. Als Tetraketid **353** am nächsten kommende, käuflich erwerbliche Alkohole wurden 2-Nonanol und *rac*-4-Ethyl-2-octanol für die Testreaktionen eingesetzt, wobei letzterer sogar über die 1,3-Alkylsubstitution von Tetraketid **353** verfügte (Schema 129).



Schema 129: Modellreaktionen zur Veresterung des Threonins **404** mit sekundären Alkoholen.

Für die Veresterung wurde eine Reihe von Bedingungen getestet (Tabelle 20), u. a. auch die für die Originalsubstrate **353** und **398** erfolglosen Varianten (vgl. Schema 128). Zunächst kam die bereits für die Substrate **353** und **398** eingesetzte Kombination aus BEP und Hünig-Base zum Einsatz (Eintrag 1). Allerdings konnte in diesem Fall statt einer Produktbildung zunächst die Bildung einer dimeren Struktur ($m/z = [799]^+$ laut DC-MS) beobachtet werden, was zum Beispiel dem Natrium-Addukt des aus zwei Threoninen **404** gebildeten symmetrischen Anhydrids entspräche. Nach einiger Zeit bildete sich eine Reihe von Zerfallsprodukten, deren im DC-MS bestimmten Massen keiner sinnvollen Struktur zugeordnet werden konnten. Interessanter war eine Veresterung unter Shiina-Bedingungen, bei denen 2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid (MNBA) und NEt_3 zur Bildung eines gemischten Anhydrids eingesetzt werden. Dieses wird analog zur Yamaguchi-Prozedur in situ mit DMAP in eine Acylpyridiniumspezies überführt, welche einfach mit der Alkoholkomponente verestert wird.^[294] Die Reaktion

[294] I. Shiina, R. Ibuka, M. Kubota, *Chem. Lett.* **2002**, 286-287.

war laut DC-Kontrolle nach 2.5 h abgeschlossen und eine selektive Bildung des Produkts wurde mittels DC-MS detektiert ($m/z = [546]^+$ für das Natrium-Addukt). Allerdings zerfiel das Produkt bei der Aufarbeitung und konnte nicht isoliert werden.

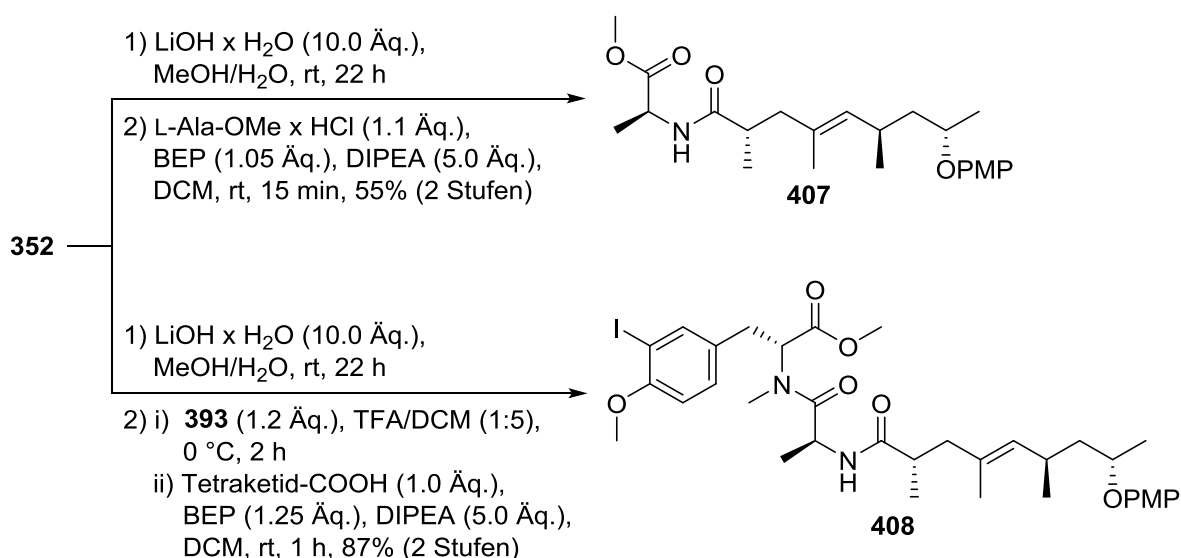
Im Fall der Yamaguchi-Veresterung von Carbonsäure **404** mit 2-Nonanol zeigte sich ein vollständiger Umsatz bereits nach 2 h Reaktionszeit. Probleme machte auch in diesem Fall die Aufreinigung des Produkts, da sich zwei laut $^1\text{H-NMR}$ aromatische Verunreinigungen nicht säulenchromatographisch abtrennen ließen. Die Ausbeute wurde durch Signalintegration auf ca. 50% abgeschätzt, allerdings aufgrund des Modellcharakters der Umsetzung keine weitere Reinigung durchgeführt. Am besten verlief die Veresterung unter klassischen Steglich-Bedingungen mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und DMAP (Eintrag 4). Der Ester **405** konnte in 91% Ausbeute erhalten werden. Eine Verunreinigung war Dicyclohexylharnstoff, der ebenfalls aus DCC gebildet wurde und sich nicht vollständig mittels Säulenchromatographie abtrennen ließ. Die Veresterung der Säure **404** mit 4-Ethyl-2-octanol verlief mit der Steglich-Variante ebenfalls in akzeptabler Ausbeute (67%). Durch die Verwendung von EDCI statt DCC wurde das Problem der Harnstoff-Verunreinigung eliminiert (Schema 129).

Tabelle 20: Reagenzscreening für die Veresterung von Threonin **404** mit 2-Nonanol (1.0 Äq.).

Reagenz [Äq.]	Base [Äq.]	Additiv [Äq.]	Bedingungen	Resultat
BEP (1.1)	DIPEA (3.0)	-	DCM, 0 °C, 3 h	Zerfall
MNBA (2.0)	NEt ₃ (8.0)	DMAP (1.5)	DCM, rt, 2.5 h	Zerfall bei Aufarbeitung
2,4,6-TCBC (5.0)	NEt ₃ (15)	DMAP (10)	PhMe, rt, 2 h	ca. 50% Produkt (dreckig)
DCC (1.2)	-	DMAP (0.2)	TBME, rt, 3 h	91%

Folglich war eine Veresterung sterisch anspruchsvoller Substrate wie Tripeptid **398** und Tetraketid **353** möglich. Vor erneuten Veresterungsversuchen eines Tripeptid-Derivats mit Tetraketid **353** müssten weitere Studie zu Schutzgruppen auf der Threonin-Hydroxygruppe durchgeführt werden. Nachdem mit TBS-Tripeptid **398** keine Reaktion eingetreten war und das tendenziell sterisch noch anspruchsvollere TIPS-Tripeptid **399** auch wenig erfolgversprechend erschien, hätte also ein neues Threonin-Derivat wie das MTM-Threonin **373** mit Dipeptid **395** gekuppelt werden müssen. Dieses Tripeptid wäre dann erneut Veresterungsversuchen unterworfen worden, wobei EDCI/DMAP laut Tabelle 20 den Ausgangspunkt bilden sollte. Allerdings wäre das entscheidende Problem der Makrolactamisierungsrouten so noch nicht gelöst. Eine Betrachtung des Esters **403** (Schema 128) zeigt, dass vor der Makrolactamisierung zunächst die Boc-Schutzgruppe auf dem N-Terminus des Tripeptid-Teils sowie der Methylester des Tetraketid-Teils entschützt werden müssten. Während trotz der sonstigen Funktionalitäten des Moleküls die Abspaltung der Boc-Gruppe einfach mit TFA/DCM möglich sein sollte, gälte dies nicht für die Abspaltung des Methylesters. Diese würde, insbesondere in einer klassischen Verseifung, immer in Konkurrenz zur Spaltung der vorher eingeführten Esterbindung stehen. Daher wurden einige Versuche zur Umesterung des Tetraketids **353** unternommen, bei denen der Methylester in einen unter spezialisierten Bedingungen abspaltbaren Ester wie z. B. einen *tert*-Butylester überführt werden sollte (nicht dargestellt).

Weil diese Experimente keine zufriedenstellenden Resultate erbrachten, wurde die Makrolactonisierungsrouten verfolgt, bei der das Problem einer selektiven Verseifung nicht aufträte. Einer der Schlüsselschritte bei diesem Weg ist die Ausbildung der Amidbindung zwischen dem N-Terminus des Tripeptid-Teils und der Carbonsäurefunktion des Tetraketid-Teils. Auch für diese Transformation wurden zunächst in Modellreaktionen die optimalen Bedingungen ermittelt (Schema 130). Das direkt nach der Negishi-Kupplung erhaltene Tetraketid **352** wurde mit LiOH-Monohydrat verseift und anschließend mit einer geeigneten Aminosäure gekuppelt. Als Kupplungsreagenz wurde zunächst BEP ausgewählt, da dieses sowohl bei der Synthese von Hemiasterlin (**9**) als auch der des Dipeptids **393** jeweils sehr geringe Reaktionszeiten erforderte. Eine nur kurze Verweilzeit in basischer Lösung wurde vor dem Hintergrund möglicher Epimerisierung an einem der zahlreichen Stereozentren, wie sie beispielsweise bei der basischen *N*-Methylierung von Iodtyrosin **358** beobachtet worden waren (Schema 116), als sehr wünschenswert angesehen. Die Komplexität der Kupplung wurde schrittweise erhöht, indem zunächst L-Alaninmethylester als kleinster Baustein des Tripeptid-Teils von Seragamid A (**110**) und dann das geschützte Dipeptid **393** als Aminosäurekomponente eingesetzt wurden. Wie Schema 130 entnommen werden kann, konnten erfreulicherweise beide Substrate mit dem verseiften Tetraketid **352** gekuppelt werden. Im Fall des Alaninmethylesters wurde das Amid **407** in 55% Ausbeute über zwei Stufen erhalten und im Fall des Dipeptids **393** konnte durch eine weitere Optimierung der Kupplungsbedingungen, d. h. den Einsatz von 1.25 Äquivalenten BEP statt wie bisher 1.05 Äquivalenten, das Amid **408** sogar in 87% Ausbeute erhalten werden. In beiden Fällen wurde kein Verlust an Stereoinformation beobachtet.

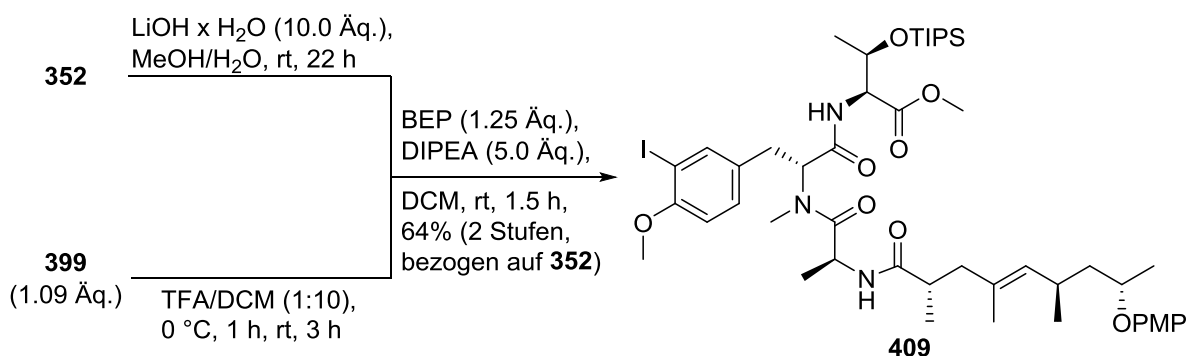


Schema 130: Modellreaktionen zur Amidbildung am Tetraketid **352**.

Damit war der nächste Schritt die tatsächliche Veresterung von Tripeptid-Baustein **399** mit Tetraketid-Baustein **352**. Das TIPS-Tripeptid **399** wurde statt des TBS-Tripeptids **398** als geeigneter Kupplungspartner ausgewählt, da sich bei diesem die Boc-Schutzgruppe des N-Terminus selektiv mit einer gering konzentrierten Lösung von TFA in DCM (1:10 statt 1:5) abspalten ließ. Beim TBS-Tripeptid **398** wurde mit TFA in verschiedenen Konzentrationen stets die parallel ablaufende Entschützung der TBS-Schutzgruppe beobachtet. Mit alternativen

Methoden zur Boc-Entschützung (CAN, MeCN oder ZnBr_2 , EtOH)^[227,295] wurde kein Umsatz beobachtet. Von den drei ursprünglich hergestellten Threonin-Bausteinen **368**, **369** und **370** erwies sich schließlich einzig TIPS-Threonin **370** als geeignet für die Seragamid A-Totalsynthese. Das Boc-entschützte Tripeptid **399** wurde im leichten Überschuss (1.09 Äquivalente) mit dem verseiften Tetraketid **352** unter den an der Synthese des Amids **408** optimierten Bedingungen gekuppelt. Dabei konnte das „offenkettige Seragamid A“ **409** in 64% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden (Schema 131).

Eine positive Überraschung war die Tatsache, dass das gebildete Produkt **409** am α -Proton des Iodtyrosinteils ein deutlich besseres Diastereomerenverhältnis ($dr \sim 8:1$ laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) als das Tripeptid **399** aufwies (dr 4:1, vgl. Tabelle 19). Auf den ersten Blick schwer fassbar, ergab sich die Erklärung bei der Betrachtung des Haupt-Nebenprodukts. Als zweite Fraktion wurde bei der Säulenchromatographie ein Gemisch aus dem desilylierten Analogon von Produkt **409** sowie einer nicht identifizierten Verbindung im Verhältnis von ca. 5:1 erhalten, welches nicht weiter aufgereinigt wurde. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war jedoch klar ersichtlich, dass bei dem TIPS-entschützten Produkt nur ein dr von 2.5:1 vorlag. Unter der Annahme, dass die BEP-Kupplung wie bei den Beispielen in Schema 130 ohne Epimerisierung ablief, musste daher das gewünschte der beiden Diastereomere des eingesetzten Tripeptids **399** schnell zu dem TIPS-geschützten Amid **409** umgesetzt worden sein. Der Großteil des unerwünschten Diastereomers von Tripeptid **399** reagierte zusammen mit einem kleinen Teil des erwünschten Diastereomers erst nach Abspaltung der TIPS-Schutzgruppe durch die eingesetzten Reagenzien zum TIPS-entschützten Analogon des Amids **409** ab. Zusammenfassend konnte ohne Diastereomerentrennung ein fast diastereomerenreines Produkt **409** erhalten werden.

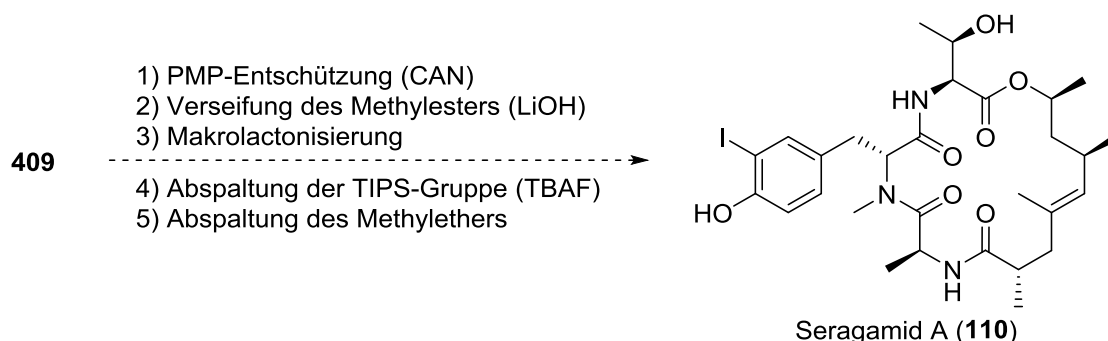


Schema 131: Synthese des „offenkettigen Seragamids“ **409**.

Schema 132 stellt die noch fehlenden Schritte im Endgame zusammen. Die mit Reagenzien versehenen Schritte konnten bereits teilweise durchgeführt werden. Problematisch war insbesondere die PMP-Entschützung von Amid **409**, bei der es in einer Reihe von Testreaktionen stets zur unselektiven Bildung eines oder mehrerer Nebenprodukte kam. Neben der geringen Ausbeute an PMP-entschütztem Rohprodukt wurde die weitere Umsetzung stark verkompliziert, da die Nebenprodukte sich nicht extraktiv abtrennen ließen und stets die intensivsten Zonen bei DC-Analysen darstellten. Dieser Befund war überraschend, hatte doch

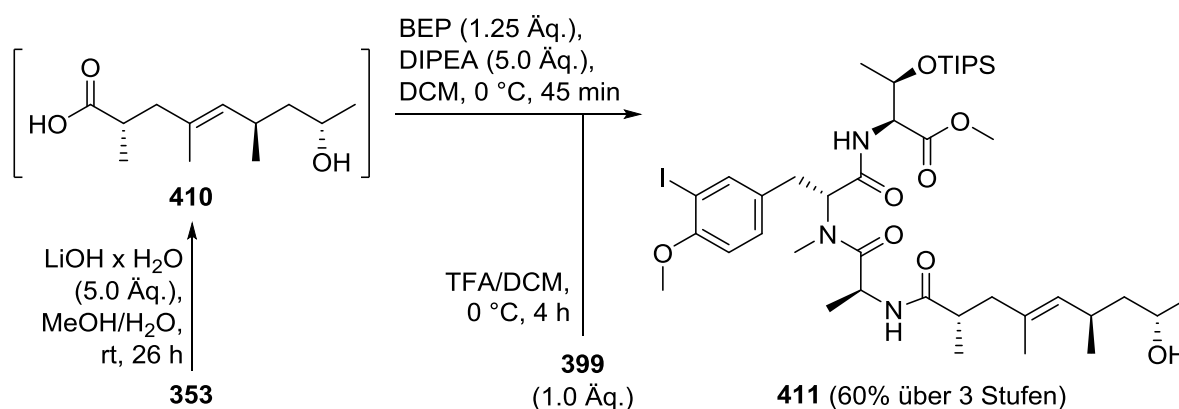
[295] P. G. M. Wuts, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 5. Aufl., John Wiley & Sons, Hoboken, **2014**, S. 930-946.

Tetraketid **353** eine selektive PMP-Entschützung durchlaufen und TBS-Tripeptid **398** keinen Umsatz bei der Behandlung mit CAN bei seiner versuchten Boc-Entschützung gezeigt (s. o.).



Schema 132: Finale Schritte zum Seragamid A (**110**) mit teils bereits realisierten Reaktionen.

Die einzige Möglichkeit, das Problem ohne eine aufwendige Modifikation der Tetraketid-Synthese zu umgehen, war, beide Schutzgruppen von Tetraketid **352** vor der BEP-Amidkupplung zu entfernen und darauf zu spekulieren, dass die freie Hydroxycarbonsäure **410** schneller mit dem entschützten Tripeptid **399** als mit sich selbst reagieren würde. Diese Herangehensweise erwies sich als erfolgreich (Schema 133). Tetraketid **352** wurde zunächst in bekannter Weise PMP-entschützt (vgl. Schema 113) und das Produkt **353** ohne weitere Aufreinigung direkt nach der Extraktion mit LiOH-Monohydrat versetzt. Nach 26 h Rühren bei Raumtemperatur konnte mittels DC-MS die ausschließliche Bildung der freien Hydroxycarbonsäure **410** detektiert werden. Beim Versuch, diese vor der Kupplung mit dem entschützten Tripeptid **399** durch Säulenchromatographie aufzureinigen, wurden mehrere Produkte isoliert, von denen laut ^1H -NMR-Spektrum keines mehr der Hydroxycarbonsäure **410** entsprach. Daher wurde in den folgenden Versuchen die Hydroxycarbonsäure **410** nach der Aufarbeitung direkt mit dem Boc-entschützten Tripeptid **399** nach dem etablierten BEP-Protokoll gekuppelt. Das PMP-freie Tripeptid **411** wurde in einer guten Ausbeute von 60% über drei lineare Stufen (PMP-Entschützung, Verseifung und Kupplung) bezogen auf Tetraketid **352** erhalten. Wieder war das Diastereomerenverhältnis im Produkt **411** mit 9:1 besser als im Edukt. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Naturstoffvorläufers **411** sind in Abbildung 29 und Abbildung 30 gezeigt. Erneut entstand auch eine gewisse Menge des TIPS-entschützten Analogons von Amid **411**. Dieses war allerdings hier mit BEP oder einem seiner Zerfallsprodukte verunreinigt, wie aus den zu einer *N*-Ethylgruppe gehörenden Signalen im ^1H -NMR-Spektrum ersichtlich war. Auf eine weitere Aufreinigung wurde verzichtet.



Schema 133: Darstellung des PMP-entschützten Amids **411**.

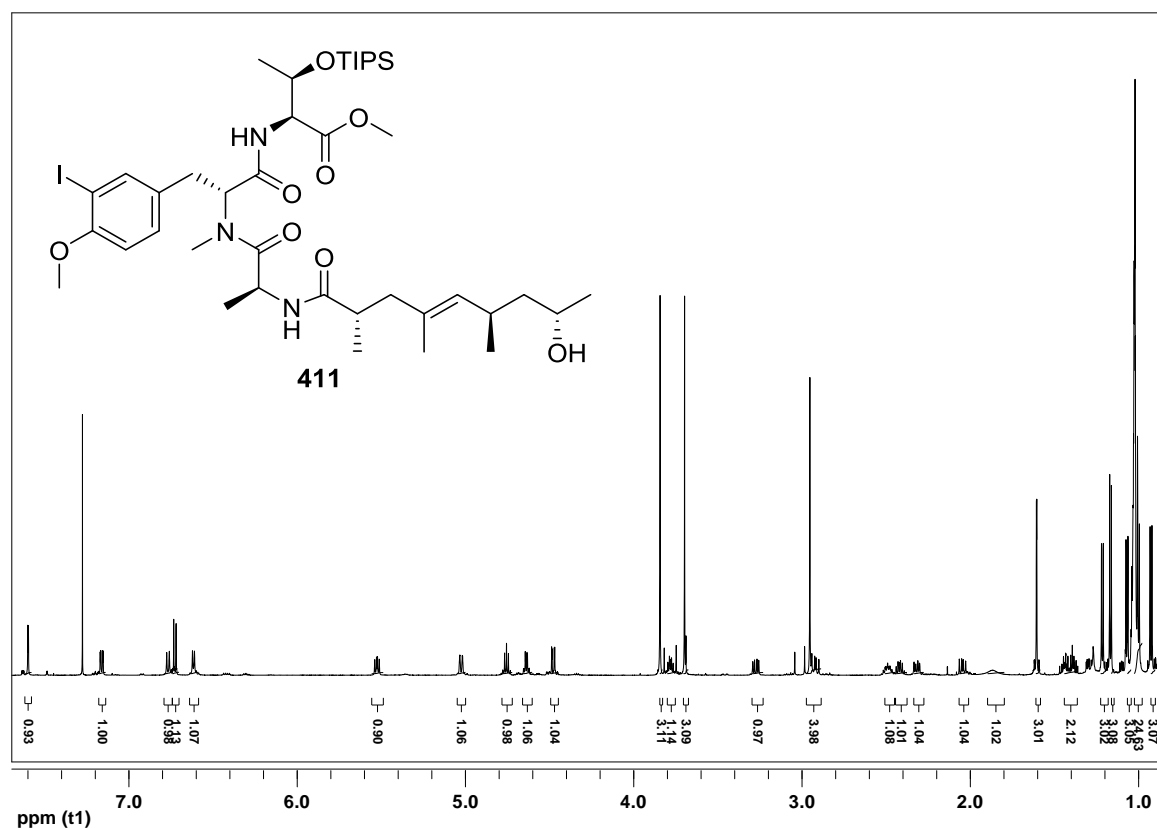


Abbildung 29: ^1H -NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl_3) des „offenkettigen Seragamids“ **411**. Die chemischen Verschiebungen wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entfernt.

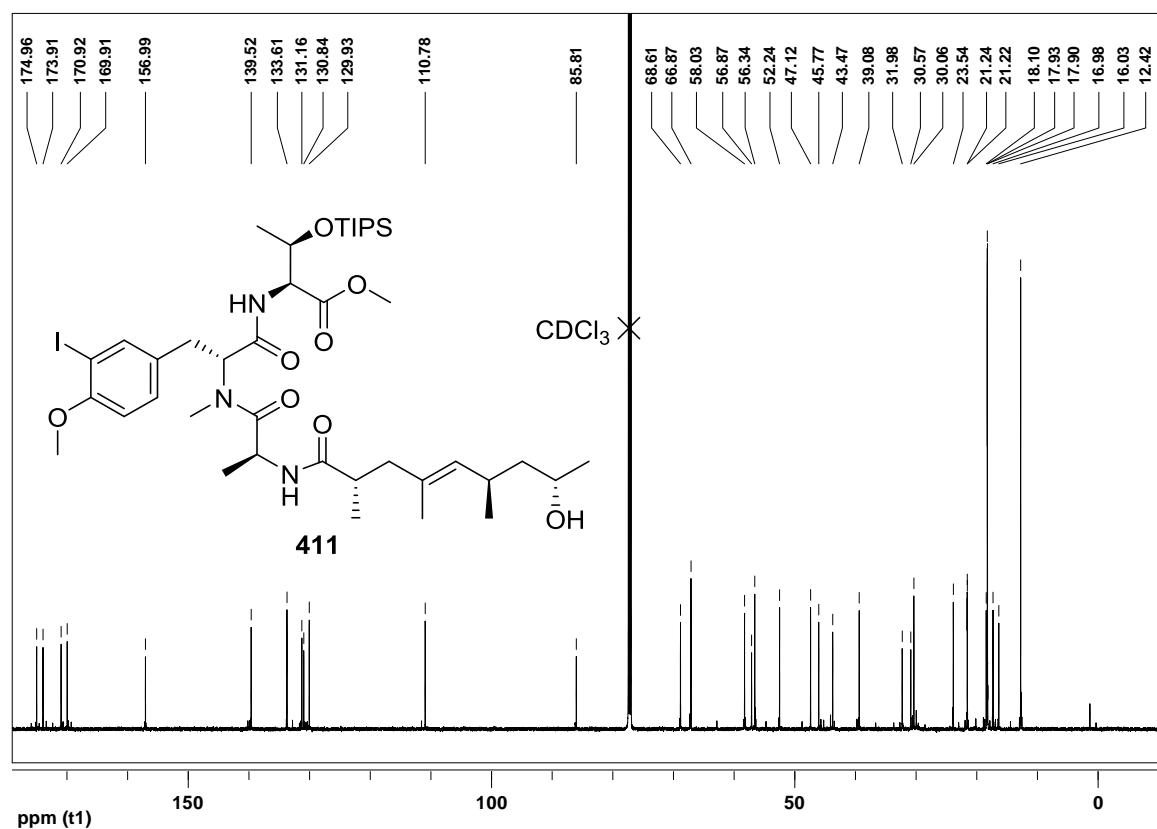
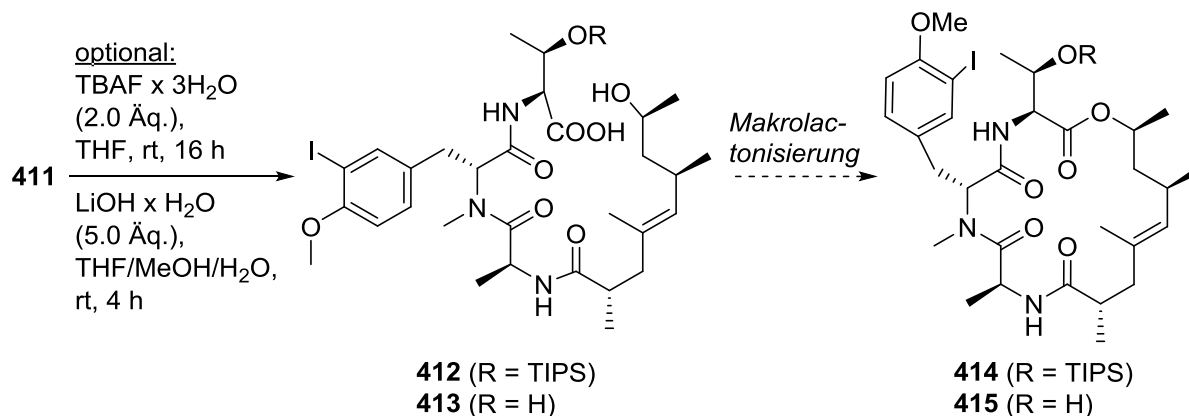


Abbildung 30: ^{13}C -NMR-Spektrum (150 MHz, CDCl_3) des „offenkettigen Seragamids“ **411**.

Die letzten Versuche dieser Arbeit befassten sich mit der Synthese der *seco*-Säuren **412** und **413** aus Amid **411** und deren versuchter Zyklisierung zu den Lactonen **414** und **415** (Schema 134). Im Folgenden werden Schlussfolgerungen zu Selektivität und Ausbeute allerdings nur auf Basis von DC-Läufen und Rohprodukt-Massen getroffen, da aus zeitlichen Gründen keines der Produkte mehr säulenchromatographisch aufgereinigt und charakterisiert werden konnte.



Schema 134: Zugang zu den *seco*-Säuren **412** und **413** und versuchte Makrolactonisierung.

Nach den vorläufigen Experimenten kann nichtsdestotrotz ein geeigneter Zugang zu beiden *seco*-Säuren vorgestellt werden. Dabei war es vorteilhaft, im Fall der Synthese von *seco*-Säure **413** zunächst die TIPS-Gruppe abzuspalten, was mittels TBAF-Trihydrat als Spot-to-Spot-Reaktion gelang. Sowohl das TIPS-geschützte Amid **412** als auch das entschützte Amid **413** konnten anschließend mit LiOH-Monohydrat verseift werden. Diese Reaktion war insofern ungewöhnlich, als dass sie sich als extrem empfindlich gegenüber der Standardaufarbeitung zeigte und stets eine deutlich geringere Masse der rohen *seco*-Säuren **412** und **413** als die theoretisch mögliche erhalten wurde. Dieses Problem konnte umgangen werden, indem die Reaktionsmischung nach beendeter Reaktion mit viel Wasser verdünnt wurde und die Lösung mit der eigentlich sehr milden Zitronensäure nur bis zu einem schwach sauren pH-Wert titriert wurde. Die sonst bei den Verseifungen der Peptide erfolgte Zugabe von 10 mL einer 10%igen wässrigen Zitronensäure-Lösung führte zu einer drastischen Ausbeuteminderung.

Die rohen *seco*-Säuren **412** und **413** wurden ersten Versuchen zur Makrolactonisierung unterworfen. Eingesetzt wurden hierfür die Variante nach Shiina et al. mit MNBA/DMAP ohne langsame Zugabe der Substrate^[296] sowie die Yamaguchi-Methode mit für eine Jasplakinolid-Synthese angewendeten Bedingungen.^[106g] In beiden Fällen konnte bislang kein Produkt **414** oder **415** erhalten werden; einige Trends ließen sich aber bereits feststellen. Mit den Yamaguchi-Bedingungen und Amid **412** bildeten sich einige Zerfallsprodukte mit per DC-MS detektierten, deutlich geringeren Massen als der des Edukts **412**. Unter anderem passte die Substanzzone eines gebildeten Produkts sowohl vom Retentionsverhalten als auch von der Masse her zum Tetraketid **353**, sodass mit dem Yamaguchi-Verfahren scheinbar selbst eine Spaltung der Amidbindung der *seco*-Säure **412** günstiger als deren Ringschluss war. Da die peptidbasierten *seco*-Säuren **412** und insbesondere Säure **413** mit zusätzlicher freier Hydroxygruppe am Threoninteil sehr polar waren, könnte neben der sterisch anspruchsvollen

[296] I. Shiina, T. Katoh, S. Nagai, M. Hashizume, *Chem. Rec.* **2009**, 9, 305-320.

TIPS-Schutzgruppe auch eine mangelhafte Löslichkeit der gemischten Anhydride der Substrate **412** und **413** im für eine Yamaguchi-Makrolactonisierung meist verwendeten Lösungsmittel Toluol die gewünschte Reaktion verhindert haben.

Konsequenterweise wurde die Shiina-Makrolactonisierung in Dichlormethan durchgeführt, was für die Yamaguchi-ML kein geeignetes Lösungsmittel ist. Hierbei ließen sich beide *seco*-Säuren **412** und **413** umsetzen. Auf die optionale Zugabe von NEt_3 wurde verzichtet, da sich bei dessen Beimengung die Reaktionslösung schnell rosa verfärbte und keine Substanzzonen mehr auf der DC-Karte detektiert werden konnten. Die Reaktion schien mit der *seco*-Säure **413** mit freier Hydroxygruppe selektiver abzulaufen als mit der TIPS-geschützten Variante **412**. Beim letzteren Fall konnte neben der Bildung einiger Nebenprodukte auch die Entstehung eines Produkts mit der erwarteten Masse des Makrolactons **414** im DC-MS bestätigt werden. Unglücklicherweise ließ sich dieses nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Normalphase, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Gemisch) nicht isolieren. Auf der DC-Karte war auf der Höhe des erwarteten R_f -Werts kaum noch etwas zu sehen. Stattdessen war eine neue, polarere Zone aus dem ursprünglichen Produkt entstanden, die im DC-MS eine um 32 höhere Masse zeigte. Bei der Säulenchromatographie mit methanolischem Laufmittel musste das Produkt mit Methanol reagiert haben. Ob wirklich zu einem Zeitpunkt des Versuchs das Makrolacton **414** vorgelegen hatte, konnte nicht aufgeklärt werden. Die Umsetzung der *seco*-Säure **413** unter den Shiina-Bedingungen war eine Spot-zu-Spot-Reaktion. Die neu gebildete Zone wies eine um $m/z = 18$ geringere Masse als für Lacton **415** erwartet auf, was auf eine zusätzliche Eliminierung von Wasser schließen ließ. Dieses Verhalten war für ein Nebenprodukt der Verseifung von TBS-Tripeptid **398** (Schema 128), bei dem die TBS-Schutzgruppe abgespalten worden war, ebenfalls beobachtet worden und könnte somit auch im ESI-Massenspektrometer oder bei der Entwicklung der DC-Karte passiert sein. Nach der Aufarbeitung der Reaktion konnten jedoch keine Zonen mehr auf der DC-Karte detektiert werden. Auch in der wässrigen Phase, die nach der Extraktion der Reaktionslösung mit DCM zurückblieb, war kein Produkt außer DMAP mehr zu detektieren. Die Makrolactonisierung des offenkettigen Seragamids **411**, für welches in dieser Arbeit eine effiziente Synthese entwickelt wurde, müsste also in Zukunft durch weitere, geistreiche Optimierung erreicht werden. Nach einer Abspaltung der Methylether-Schutzgruppe des Iodtyrosins würde dann Seragamid A (**110**) erhalten werden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Synthese, Analytik und Chromatographie

Chemikalien und Synthesen

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Lieferanten Aldrich, Acros, ABCR, TCI, BASF, Merck, Strem und Carbolution erworben und ohne weitere Aufreinigung direkt eingesetzt. Ausnahmen sind in den Vorschriften angegeben. Reaktionen, die unter Schlenk-Bedingungen unter Verwendung einer Argonatmosphäre durchgeführt wurden, sind entsprechend gekennzeichnet. In diesem Fall wurden die Lösungsmittel über ein SPS-System der Firma Braun (MB-SPS 800) unter Argon getrocknet und destilliert. Falls nicht anders angegeben, wurde an Luft gearbeitet. Die Ausbeuten beziehen sich sämtlich auf aufgereinigte Produkte.

Analytische Methoden

NMR-Spektren wurden mit den Geräten Bruker DPX-200 (200 MHz für ^1H , 50.3 MHz für ^{13}C , 188.0 MHz für ^{19}F , $T = 300\text{ K}$), Bruker AVII-300 (300 MHz für ^1H , 75.5 MHz für ^{13}C , $T = 297\text{ K}$), Bruker AVIIIHD-300N (300 MHz für ^1H , 75.5 MHz für ^{13}C , $T = 298\text{ K}$), Bruker DRX400 (400 MHz für ^1H , 100.6 MHz für ^{13}C , 376.2 MHz für ^{19}F , $T = 298\text{ K}$), Bruker AVIII-400 (400 MHz für ^1H , 100.6 MHz für ^{13}C , 376.2 MHz für ^{19}F , $T = 297\text{ K}$), Bruker AVIII-HD500, (500 MHz für ^1H , 125.8 MHz für ^{13}C , 470.7 MHz für ^{19}F , $T = 298\text{ K}$) und Bruker AVII-600 (600 MHz für ^1H , 150.9 MHz für ^{13}C , 60.8 MHz für ^{15}N , $T = 303\text{ K}$) aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) ist in ppm in Relation zum Standard Tetramethylsilan (TMS) angegeben. Zur Zuordnung der Signale kamen ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC, ^1H , ^{13}C -HMBC, ^1H , ^{15}N -HMBC, ^1H , ^1H -NOESY und ^1H , ^1H -TOCSY-Experimente zum Einsatz. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software MesTreCTM (Mestrelab Research SL). ^{15}N -NMR-Spektren wurden auf den externen Standard CH_3NO_2 ^[297] und ^{19}F -NMR-Spektren auf den externen Standard CFCl_3 referenziert. Die chemischen Verschiebungen der Stickstoffatome wurden aus dem ^1H , ^{15}N -HMBC-Experiment bestimmt. **Massenspektren** konnten mit einem Finnigan MAT 95 XL (ThermoFinnigan MAT) und einem LTQ Orbitrap Velos (ThermoFisher Scientific)-Massenspektrometer mit den Ionisationsverfahren EI bzw. ESI erhalten werden. Weiterhin kam ein GC-MS-System zum Einsatz, welches aus einem Gaschromatographen (Agilent 6890, analytische Säule: Phenomenex ZB5-MS, 30 m x 0.25 mm I.D, 0.25 μm Phasendicke) und einem JMST100GC (GC AccuTOF, JEOL) EI-Massenspektrometer bestand. Die Massenzahlen m/z sind in u und relative Intensitäten (EI) in % angegeben. Bei Verbindungen mit interessantem Isotopenmuster sind die häufigsten Isotope angegeben. **DC-MS-Messungen** wurden zur Reaktionskontrolle an einem System der Firma Advion, bestehend aus einer LC-Pumpe, einer Advion Plate Express-DC-Kartenstanze und einem expression CMS-L Massenspektrometer, sowohl im positiven als auch im negativen ESI-Modus vorgenommen. Als Laufmittel für die Elution der Substanzzonen wurde MeOH mit 0.1 Vol% HCOOH verwendet. **Drehwertmessungen** erfolgten mit einem Dr. Kernchen Propol Automatic Polarimeter bei 365 nm [$\text{deg} \cdot \text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$]. **IR-Spektren** wurden an einem Bruker Tensor 27 Spektrometer gemessen. Die Intensitäten der Banden ist mit s (stark), m (mittel) und w (schwach) angegeben; ergänzt durch br (breit) für verbreiterte Banden. **UV/VIS-**

[297] Details siehe *Magn. Reson. Chem.* **2008**, 46, 582-598.

Spektren wurden mit einem Cary 100 Bio UV/VIS-Spektrometer (Varian) erhalten. **CD-Spektren** wurden auf einem Jasco J-720-Spektrometer in einer Küvette mit 1 cm Länge in einem Wellenlängenbereich von 300 bis 210 nm aufgezeichnet. **Schmelzpunkte** wurden mit einem Büchi 530 oder Büchi M-560-Schmelzpunktmeßgerät bestimmt und sind nicht korrigiert. **Reaktionen unter Mikrowellenbedingungen** wurden in einer MLS START 1500 Synthesemikrowelle in einem mit Teflonkappe versiegelten Glasrohr ($V_{\text{max}} = 20 \text{ mL}$) durchgeführt. Die Leistung ließ sich von 0 W bis 1200 W einstellen, wobei die Reaktionen temperaturkontrolliert (IR-Sensor) abliefen. **Reaktionen unter Ultraschallbedingungen** wurden in einem Bandelin Sonorex RK 106 Ultraschallbad unter kontinuierlicher Ultraschalleinwirkung (Frequenz 35 kHz) durchgeführt. Bei längeren Reaktionszeiten wurde die Temperatur mittels Thermometer überwacht. **Hydrierungen mit H_2 -Überdruck** wurden unter Rühren in einem Parr 4777-Hydrogenator durchgeführt, der mit einem 452HC8 100 mL-Zylinder, einem 818HC45-Head und einer 526HCPG-Berstscheibe bestückt war.

Chromatographische Methoden

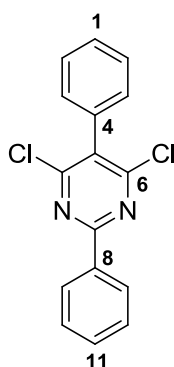
Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel 60-Fertigkarten F_{254} bzw. RP-18-Kieselgel-60-Fertigkarten F_{254S} (Merck) durchgeführt. Der Substanznachweis erfolgte mittels UV-Detektion bei $\lambda = 254 \text{ nm}$ oder $\lambda = 365 \text{ nm}$. Für nicht UV-aktive Substanzen kamen die folgenden Tauchlösungen zum Einsatz: Vanillin/Schwefelsäure (0.9 g Vanillin, 12.0 mL konz. Schwefelsäure, 90 mL Wasser, 75 mL Ethanol), Molybdatophosphorsäure (10%ig in Ethanol), Anisaldehyd-Reagenz (1 mL Anisaldehyd, 180 mL Ethanol, 20 mL konz. Essigsäure, 1 mL konz. Schwefelsäure), Ninhydrin (0.6 g Ninhydrin, 195 mL *n*-Butanol, 5 mL konz. Essigsäure), Vaughn-Reagenz (0.4 g Cer(VI)sulfat-Tetrahydrat, 9.6 g Ammoniummolybdat-Tetrahydrat/180 mL Wasser, 20 mL konz. Schwefelsäure), Eisen(III)chlorid (1.8 g Eisen(III)chlorid, 90 mL Wasser, 90 mL Methanol), Kaliumpermanganat (1.8 g Kaliumpermanganat, 12 g Kaliumcarbonat, 1.5 mL 10% aq. NaOH, 180 mL Wasser) mit anschließendem Erhitzen, Dragendorff-Reagenz 2.0 (0.425 g Bismut(III)subnitrat, 48.75 g L-(+)-Weinsäure, 8 g Kaliumiodid, 278 mL Wasser) und Iodoplatinat (0.25 g Hydrogenhexachloroplatinat(II), 5 g Kaliumiodid, 13.5 mL konz. Salzsäure, 150 mL Wasser) mit Detektion bei Raumtemperatur. **Säulenchromatographie** wurde an Geduran® Kieselgel (Merck, Korngröße 40-63 μm) mit Druck (Flash-Chromatographie^[298]) durchgeführt. Für RP-18-Säulenchromatographie wurde Merck RP-18-Kieselgel (Korngröße 43-60 μm) verwendet. Eluenten sind in den Prozeduren vermerkt. **HPLC an chiraler Phase** wurde auf einem Merck-Hitachi-System bestehend aus einer L-6200 Intelligent Pump und einem L-4200 UV-Vis-Detektor (chirale Säule: CHIRALPAK® IA (250 x 4.6 / 5 μm , Daicel Chemical Industries)) durchgeführt. Die Detektion der Peaks erfolgte bei 230 bzw. 291 nm. **Präparative HPLC** des Naturstoffs **9** gelang mit einem Agilent Technologies 1260 Infinity-System, welches mit einer G1311B-Pumpe, einem G1329B-Autosampler, einem G1365D-Diodenarray-Detektor und einem G1364C-Fraktionssammler ausgerüstet war. Als Säule wurde eine Agilent Pursuit XRs C18-Säule verwendet (250 x 10.0 / 5 μm), die mit MeCN/ H_2O (60:40) bei einer Flussrate von 4.5 mL/min betrieben wurde.

[298] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925.

4.2 Synthesen

4.2.1 Synthesen der in Kapitel 3.1 verwendeten Katalysatoren und Liganden

4.2.1.1 4,6-Dichlor-2,5-diphenylpyrimidin^[125]



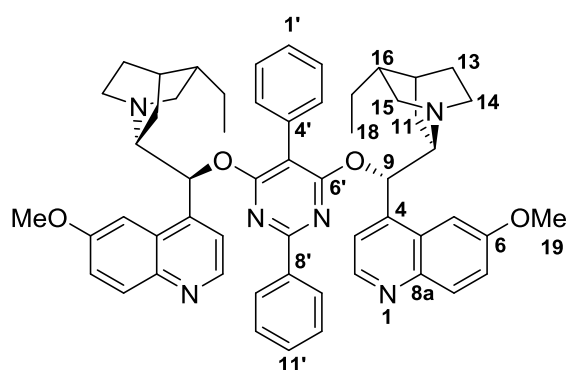
Unter Argonatmosphäre wurde bei RT NaOMe (30 mL, 30% in MeOH, 160.00 mmol, 3.2 Äq.) mit MeOH (70 mL) vermischt. Anschließend wurden Ethylphenylmalonat (11.81 g, 50.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzamidin-Hydrochlorid (7.83 g, 50.00 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach weiteren 16 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der entstandene Feststoff in 35 °C warmem H₂O (100 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit konz. HCl neutralisiert und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Produkt wurde mit H₂O, EtOH und Et₂O (je 10 mL) gewaschen und bei 60 °C 17 h getrocknet. Das Dihydroxypyrimidin (8.52 g, 32.24 mmol, 64%) wurde als gelber Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

Schmp.: >250 °C. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 264 (100) [M]⁺, 236 (62), 216 (6), 147 (12), 105 (32), 104 (58), 89 (12), 77 (27), 69 (11), 51 (8). **HREIMS:** ber. für C₁₆H₁₂N₂O₂ [M]⁺ 264.08933; gef. 264.08913.

Das Dihydroxypyrimidin (5.44 g, 20.58 mmol, 1.0 Äq.) und *N,N*-Dimethylanilin (5.76 g, 47.53 mmol, 2.3 Äq.) wurden vorsichtig in POCl₃ (41 mL) gelöst und das Gemisch 90 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Hauptmenge POCl₃ im Vakuum entfernt und der grüne Rückstand langsam in eine Mischung aus NaOH (16 g) und Eis (164 g) gegossen. Die entstandene wässrige Lösung wurde mit DCM (3x 50 mL) extrahiert und die VOP mit 6 N HCl (20 mL), H₂O (40 mL) und ges. NaCl-Lsg. (40 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Feststoff wurde in DCM (50 mL) gelöst, über eine mit 5 cm Kieselgel gepackte Fritte (Pore 4) filtriert und der Rückstand noch mehrmals mit DCM (insgesamt 150 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und das Dichlorpyrimidin (4.14 g, 13.74 mmol, 67%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Umkristallisation aus wenig MeCN lieferte ein noch reineres Produkt.

Schmp.: 134 °C. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.49-8.46 (m, 2H, C(9)H), 7.57-7.47 (m, 6H, C(1)H, C(2)H, C(10)H, C(11)H), 7.36-7.33 (m, 2H, C(3)H). **¹³C-NMR** (100.5 MHz, CDCl₃): δ = 163.7 (1C, C(7)), 161.4 (1C, C(6)Cl), 134.9 (1C, C(8)), 133.2 (1C, C(4)), 132.1 (1C, C(11)H), 130.8 (1C, C(5)), 129.5 (2C, C(3)H), 129.2 (1C, C(1)H), 128.8 (2C, C(9)H), 128.7 (2C, C(10)H), 128.7 (2C, C(2)H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3054 cm⁻¹ (w), 1602 (m), 1554 (s), 1481 (s), 1439 (m), 1397 (s), 1323 (m), 1264 (m), 1187 (m), 1173 (m), 1091 (m), 1070 (m), 1027 (m), 991 (m), 928 (m), 846 (m), 816 (s), 759 (s), 713 (m), 691 (s), 641 (m), 602 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 276 nm (4.42). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 304/302/300 (10/55/100) [M]⁺, 267/265 (20/61), 229 (23), 162 (12), 127 (34), 101 (5), 77 (12), 51 (7). **HREIMS:** ber. für C₁₆H₁₀Cl₂N₂ [M]⁺ 300.02156; gef. 300.02155.

4.2.1.2 2,5-Diphenyl-4,6-bis(9-O-dihydrochinidyl)pyrimidin ((DHQD)₂PYR)^[125]



a) Dihydrochinidin (DHQD)

DHQD · HCl (5.093 g, 14.035 mmol) wurde in NH₃-Lsg. (25% aq., 34 mL) gegeben. Nach 15 min Rühren wurde die wässrige Lsg. 3x mit DCM extrahiert. Die VOP wurden mit 25%iger wässriger NH₃-Lsg. (14 mL) und H₂O (14 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. DHQD (4.486 g, 13.744 mmol, 98%) wurde als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

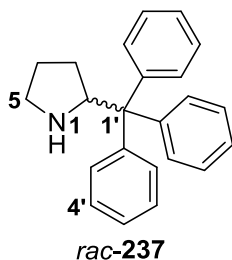
b) Herstellung von (DHQD)₂PYR

Unter Argonatmosphäre wurden DHQD (2.493 g, 7.64 mmol, 2.0 Äq.), das Dichlorpyrimidin aus 4.2.1.1 (1.150 g, 3.82 mmol, 1.0 Äq.) und K₂CO₃ (1.583 g, 11.46 mmol, 3.0 Äq.) in Toluol (30 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch mit einem Wasserabscheider 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde KOH (0.728 g, 12.98 mmol, 3.4 Äq.) hinzugefügt und weiter 12 h unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde auf RT gekühlt und nach Zugabe von H₂O (100 mL) die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch 3x mit DCM (je 50 mL) extrahiert, die VOP über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde aus MeCN umkristallisiert. (DHQD)₂PYR (2.489 g, 2.825 mmol, 74%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 220-230 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{27} = -383.2$ (c = 1.20, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, C(2)*H*), 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, C(8)*H*), 7.59-7.46 (m, 9H, C(5)*H*, C(1')*H*, C(2')*H*, C(3')*H*, C(9')*H*), 7.39 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H, C(7)*H*), 7.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H, C(3)*H*), 7.25-7.21 (m, 1H, C(11')*H*), 7.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C(10')*H*), 6.94 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, C(9)*H*), 3.81 (s, 6H, C(19)*H*₃), 3.14 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 8.6 Hz, 2H, C(10)*H*), 2.81 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 9.5 Hz, 2H, C(15)*H*₂), 2.74-2.68 (m, 2H, C(14)*H*₂), 2.66-2.57 (m, 4H, C(14)*H*₂, C(15)*H*₂), 1.80-1.74 (m, 2H, C(13)*H*₂), 1.61 (br s, 2H, C(12)*H*), 1.50-1.26 (m, 8H, C(11)*H*₂, C(13)*H*₂, C(16)*H*), 1.05-0.98 (m, 4H, C(17)*H*₂), 0.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, C(18)*H*₃). **¹³C-NMR** (100.7 MHz, CDCl₃): δ = 166.4 (2C, C(6')), 160.9 (1C, C(7')), 157.8 (2C, C(6)), 147.5 (2C, C(2)*H*), 145.4 (2C, C(4)*H*), 144.7 (2C, C(8a)), 136.5 (1C, C(8')), 131.9 (2C, C(8)*H*), 131.1 (1C, C(4')), 130.5 (2C, C(2')*H*), 130.5 (1C, C(11')*H*), 128.3 (2C, C(3')*H*), 128.0 (2C, C(9')*H*), 127.8 (2C, C(10')*H*), 127.7 (1C, C(1')*H*), 127.1 (2C, C(4a)), 121.9 (2C, C(7)*H*), 118.7 (2C, C(3)*H*), 104.5 (1C, C(5)), 101.4 (2C, C(5)*H*), 76.5 (2C, C(9)*H*), 59.9 (2C, C(10)*H*), 55.5 (2C, C(19)*H*₃), 51.1 (2C, C(15)*H*₂), 50.0 (2C, C(14)*H*₂), 37.4 (2C, C(16)*H*), 27.2 (2C, C(13)*H*₂), 26.2 (2C, C(12)*H*), 24.8 (2C, C(17)*H*₂), 23.1 (2C, C(11)*H*₂), 12.1 (2C, C(18)*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3026 cm⁻¹ (w), 2932 (m), 2868 (m), 1621 (m), 1574 (m), 1540 (m), 1507 (m), 1476 (m), 1431 (m), 1413 (m), 1371 (m), 1301 (m), 1252 (m), 1224 (m), 1111 (m), 1029 (m), 980 (w), 945 (m), 918 (m), 845 (m), 826 (m), 781 (m), 698 (m), 640 (m), 605 (m). **UV** (CHCl₃): λ_{max} (lg ϵ) = 334 nm (4.07), 285 (4.38). **HRESIMS**: ber. für C₅₆H₆₁N₆O₄ [M+H]⁺ 881.47488; gef. 881.47578.

4.2.1.3 *rac*-2-Tritylpyrrolidin (*rac*-237)^[190,191]

Pyrrolidin (**246**, 2.000 mL, 23.960 mmol, 1.0 Äq.) und Selendioxid (0.133 g, 1.198 mmol, 5 mol%) wurden bei RT unter Argonatmosphäre in Aceton (50 mL) gelöst. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und H₂O₂ (6.12 mL, 59.899 mmol, 30% in H₂O, 2.5 Äq.) wurde zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wurde das überschüssige H₂O₂ durch langsame Zugabe von Natriumhydrogensulfid (0.25 g) und anschließende 15 min Rühren zerstört. Aceton und die Hauptmenge des Wassers wurden an einem Rotationsverdampfer (20 mbar / 35 °C Badtemperatur) entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (150 mL) aufgenommen, die Lösung über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (Nitron) wurde direkt weiter umgesetzt.



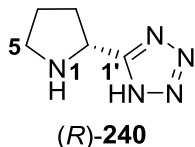
Triphenylmethan (6.440 g, 26.356 mmol, 1.1 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen in trockenem THF (125 mL) gelöst. Nach Kühlen auf 0 °C wurde *n*-BuLi (16.47 mL, 26.356 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde auf –78 °C gekühlt und das Nitron in THF (10 mL) in einer Portion zugegeben. Die Mischung wurde über 22 h langsam auf RT erwärmt. Nach Kühlen auf 0 °C wurde dann ges. NH₄Cl-Lsg. (75 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (4x 30 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (20:1→3:1)] lieferte das tritylierte Produkt (1.093 g), welches direkt im letzten Schritt eingesetzt wurde.

Das Tritylprodukt (1.093 g) wurde bei RT in Eisessig (25 mL) gelöst und Pd/C (0.400 g, 5% Pd-Basis) wurde hinzugefügt. Der Kolben wurde evakuiert und dann mit H₂ aus einem Ballon geflutet. Das Gemisch wurde 24 h bei RT gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Celite® 545 (h = 3 cm) gefüllte Pore 4-Fritte entfernt. Der Filterkuchen wurde mit DCM (3x 20 mL) gewaschen und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (30 mL) aufgenommen und durch Zugabe von NaOH (15 mL, 2 M aq.) neutralisiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit DCM (3x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (20:1)] lieferte *rac*-2-Tritylpyrrolidin (**237**, 0.953 g, 3.040 mmol, 92%) als leicht bräunlichen Feststoff. Die analytischen Daten stimmten mit der Literatur überein.^[190]

DC [PE/EA (20:1)]: *R*_f = 0.36 (nach Tritylierung). **DC** [CHCl₃/MeOH (20:1)]: *R*_f = 0.35 (nach Hydrierung). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.32 (m, 6H, C(3')H), 7.27-7.22 (m, 6H, C(4')H), 7.20-7.16 (m, 3H, C(3')H), 4.73 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H, C(2)H), 2.76-2.65 (m, 2H, C(5)H₂), 2.09-2.00 (m, 1H, C(3)H₂), 1.68 (br s, 1H, NH), 1.63-1.48 (m, 2H, C(3)H₂, C(4)H₂), 1.13-1.04 (m, 1H, C(4)H₂). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 146.2 (3C, C(2')), 130.2 (6C, C(3')H), 127.6 (6C, C(4')H), 126.0 (3C, C(5')H), 63.9 (1C, C(2)H), 61.2 (1C, C(1')), 46.7 (1C, C(5)H₂), 29.1 (1C, C(3)H₂), 25.7 (1C, C(4)H₂). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3050 cm⁻¹ (w), 3029 (w), 2956 (m), 2839 (m), 1596 (m), 1489 (m), 1441 (m), 1404 (m), 1339 (w), 1271 (m), 1187 (w), 1155 (w), 1100 (m), 1032 (m), 952 (w), 921 (w), 856 (m), 814 (w), 752 (s), 700 (s), 650 (m), 629 (m),

597 (m), 549 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₂₃H₂₄N [M+H]⁺ 314.19033; gef. 314.19061.

4.2.1.4 (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol ((*R*)-240)^[199]



Bei RT wurden Cbz-D-Pro-OH (5.000 g, 20.059 mmol, 1.0 Äq.), Ammoniumhydrogencarbonat (1.903 g, 24.071 mmol, 1.2 Äq.) und Boc₂O (5.691 g, 26.077 mmol, 1.3 Äq.) in MeCN (100 mL) suspendiert. Schließlich wurde Pyridin (973 μ L, 12.036 mmol, 0.6 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 6 h gerührt. Die Suspension wurde am Rotationsverdampfer auf ein Gesamtvolumen von 25 mL eingengt (20 mbar / 25 °C). Dann wurden EtOAc (50 mL) und H₂O (50 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch mit EtOAc (2x 50 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, EA (100%)] erhaltene Amid (5.005 g) wurde direkt weiter umgesetzt.

Der das Amid enthaltende Kolben wurde evakuiert und mit Argon geflutet. DMF (55 mL) Nach Kühlen auf 0 °C wurde DMF (55 mL) zugegeben. Dann wurde Cyanurchlorid (2.404 g, 13.039 mmol, 0.65 Äq.) hinzugefügt und für 1 h bei 0 °C sowie 3 h bei RT gerührt. Nach Kühlen auf 0 °C wurde langsam Wasser (50 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 50 mL) extrahiert, die VOP wurden mit Lithiumchlorid-Lsg. (3x 50 mL, 10% in H₂O) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in DCM (10 mL) gelöst und dann über Unterdruck-Filtration durch ein Kieselgel-Pad (h = 6 cm) mit DCM als Eluent aufgereinigt. Das so als farbloses, erstarrtes Öl erhaltene Nitril (3.454 g) wurde direkt weiter umgesetzt.

Das Nitril (3.454 g, 15.000 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen in trockenem Toluol (20 mL) gelöst. Natriumazid (1.268 g, 19.501 mmol, 1.3 Äq.) und Triethylamin-Hydrochlorid (2.684 g, 19.501 mmol, 1.3 Äq.) wurden zugegeben und das Gemisch für 20 h auf 95 °C erhitzt. Dann wurde H₂O (25 mL) zugegeben und die wässrige Phase vorsichtig im Scheidetrichter abgetrennt. Die organische Phase wurde noch mit H₂O (50 mL) extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen wurden in einen 200 mL Erlenmeyerkolben überführt. Natriumnitrit-Lsg. (3.81 mL, 13.800 mmol, 20% aq., 0.92 Äq.) wurde zugegeben und dann Schwefelsäure (881 μ L in 3.53 mL H₂O, 16.500 mmol, 3.6 M, 1.1 Äq.) langsam zugetropft, um verbliebene Stickstoffwasserstoffsäure zu zerstören (pH = 5 wurde erreicht). EtOAc (30 mL) wurde zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (2x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rohe Tetrazol (4.039 g) wurde direkt im letzten Schritt eingesetzt.

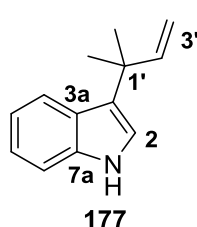
Das noch Cbz-geschützte Tetrazol (4.039 g) wurde unter Schlenk-Bedingungen in trockenem EtOH (60 mL) gelöst und Pd/C (0.404 g, 5% Pd-Basis, 10 Gew.-% bezogen auf das Tetrazol) hinzugegeben. Das Gemisch wurde mit einer H₂-Atmosphäre (Ballon) versehen und 15 h bei RT gerührt. Dann wurde der Katalysator durch Filtration über eine mit Celite® 545 (h = 1.5 cm) gefüllte Pore 4-Fritte entfernt und der Filterkuchen mit EtOH (8 mL), Eisessig (3 mL), H₂O (15 mL), EtOH (8 mL), Eisessig (3 mL) und H₂O (3x 15 mL) gewaschen. Nach Entfernen der

Lösungsmittel im Vakuum wurde der Rückstand in EtOH (6.6 mL) gelöst und das Gemisch für 1 h unter Rückfluss erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Das Gemisch wurde dann langsam abgekühlt und für 16 h bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Gefrierschrank) stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und vorsichtig mit eiskaltem EtOH (2x 2 mL) gewaschen. Nach dem Trocknen wurde der Tetrazolkatalysator (*R*)-**240** (1.672 g, 12.015 mmol, 60% über 4 Stufen) als farbloser Feststoff isoliert. Die NMR-Daten stimmten mit der Literatur überein.^[199]

$[\alpha]_D^{22} = +7.5$ ($c = 0.80$, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.25$ (br s, 1H, NH_{Tetrazol}), 4.77 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(2) H), 3.41 (br s, 1H, N(1) H), 3.33-3.20 (m, 2H, C(5) H_2), 2.33 (dtd, $J = 12.2$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, C(3) H_2), 2.15 (ddd, $J = 16.0$ Hz, $J = 12.5$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, C(3) H_2), 2.09-1.96 (m, 2H, C(4) H_2). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 157.8$ (1C, C(1')), 55.0 (1C, C(2) H), 44.6 (1C, C(5) H_2), 29.9 (1C, C(3) H_2), 23.2 (1C, C(4) H_2).

4.2.2 Synthesen zu Kapitel 3.1.1

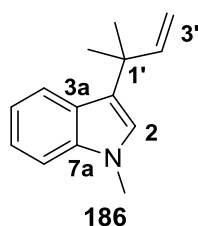
4.2.2.1 3-(2-Methylbut-3-en-2-yl)-1*H*-indol (**177**)



Indol (**179**, 2.000 g, 17.07 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.197 g, 0.17 mmol, 1 mol%) wurden unter Schlenk-Bedingungen in trockenem, entgastem THF (80 mL) vorgelegt. Anschließend wurde 2-Methylbuten-3-ol (**178**, 17.845 mL, 170.72 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und Triethylboran (40.97 mL, 40.97 mmol, 1 M in THF, 2.4 Äq.) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 48 h bei RT gerührt und nach vollständigem Umsatz (GC-MS) mit TBME (175 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (40 mL) und ges. NaCl -Lsg. (2 x 25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/DCM (3:1)] aufgereinigt. Das *tert*-prenylierte Indol **177** (2.708 g, 14.62 mmol, 86%) wurde als gelbliches Öl erhalten.

DC [PE/DCM (3:1)]: $R_f = 0.31$. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (br s, 1H, NH), 7.72 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(4) H), 7.36-7.34 (m, 1H, C(7) H), 7.16 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(6) H), 7.07 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(5) H), 6.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, C(2) H), 6.14 (dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H, C(2') H), 5.08 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3') H_2 (trans)), 5.03 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, C(3') H_2 (cis)), 1.52 (s, 6H, CH_3). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.7$ (1C, C(2') HCH_2), 137.1 (1C, C(7a) NH), 126.0 (1C, C(3a) CHCH), 124.0 (1C, C(3)), 121.6 (1C, C(6) H), 121.4 (1C, C(4) H), 120.1 (1C, C(2) H), 118.8 (1C, C(5) H), 111.2 (1C, C(7) H), 110.6 (1C, C(3') H_2), 37.5 (1C, C(1') CH_3), 28.1 (2C, CH_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3413$ cm^{-1} (m), 3081 (w), 3055 (w), 2964 (m), 2928 (m), 2869 (w), 1637 (w), 1618 (w), 1486 (w), 1456 (m), 1413 (m), 1376 (m), 1358 (m), 1333 (m), 1244 (m), 1173 (w), 1149 (w), 1120 (m), 1101 (m), 1014 (m), 996 (m), 811 (m), 756 (m), 738 (s), 696 (m), 651 (w), 580 (m). **UV** (CHCl_3): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 290 nm (3.67), 281 (3.76), 240 (3.73). **MS** (GC-EIMS, 70 eV): m/z (%) = 185 (33) [M] $^{+}$, 170 (100), 155 (28), 143 (22), 130 (16), 115 (17), 103 (4), 89 (7), 77 (7), 63 (5), 51 (3).

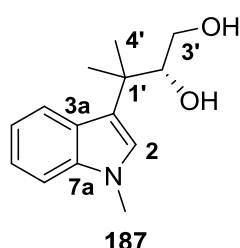
4.2.2.2 1-Methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-1H-indol (186)



Das 3-*tert*-prenylierte Indol (**177**, 9.149 g, 49.38 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Aceton (200 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C heruntergekühlt. Anschließend wurde fein gemörstertes KOH (16.626 g, 296.31 mmol, 6.0 Äq.) zugegeben und nach 10 min Rühren Iodmethan (15.32 mL, 246.92 mmol, 5.0 Äq.) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 13 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in H₂O (75 mL) gelöst und die wässrige Phase mit TBME (4 x 75 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/DCM (3:1)] aufgereinigt. Das methylierte *tert*-Prenylindol **186** (9.260 g, 46.46 mmol, 95%) wurde als gelbes Öl erhalten.

DC [PE/DCM (3:1)]: R_f = 0.67. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.72-7.70 (m, 1H, C(4)H), 7.28 (ap. dt, J = 8.2 Hz, J = 0.9 Hz, 1H, C(7)H), 7.19 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, C(6)H), 7.05 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 6.82 (s, 1H, C(2)H), 6.14 (dd, J = 17.4 Hz, J = 10.5 Hz, 1H, C(2')H), 5.08 (dd, J = 17.4 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.03 (dd, J = 10.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 3.74 (s, 3H, NCH₃), 1.51 (s, 6H, CH₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 147.9 (1C, C(2')HCH₂), 137.7 (1C, C(7a)N), 126.3 (1C, C(3a)CHCH), 125.0 (1C, C(2)H), 122.4 (1C, C(3)), 121.5 (1C, C(4)H), 121.2 (1C, C(6)H), 118.3 (1C, C(5)H), 110.4 (1C, C(3')H₂), 109.2 (1C, C(7)H), 37.5 (1C, C(1')CH₃), 32.6 (1C, NCH₃), 28.2 (2C, CH₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3050 cm⁻¹ (w), 2963 (m), 2928 (m), 2870 (w), 2821 (w), 1634 (w), 1614 (w), 1544 (w), 1483 (m), 1464 (m), 1423 (w), 1372 (m), 1358 (m), 1326 (m), 1221 (m), 1151 (m), 1106 (m), 1053 (w), 993 (m), 909 (m), 803 (m), 765 (m), 735 (s), 694 (m), 636 (w), 570 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.73), 230 (4.42). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 199 (25) [M]⁺, 184 (100), 169 (26), 154 (10), 128 (11), 115 (13), 103 (3), 89 (4), 77 (6), 63 (3), 51 (3). **HREIMS**: ber. für C₁₄H₁₇N [M]⁺ 199.13555; gef. 199.13463.

4.2.2.3 (R)-3-Methyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)butan-1,2-diol (187)

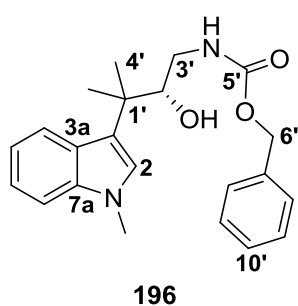


Zu einem Gemisch aus *tert*-Butanol (20 mL) und Wasser (25 mL) wurden K₂CO₃ (2.080 g, 15.053 mmol, 3.0 Äq.), K₃[Fe(CN)₆] (5.037 g, 15.304 mmol, 3.05 Äq.) und (DHQD)₂PYR (0.088 g, 0.100 mmol, 2 mol%) zugegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde das *N*-methylierte Indol **186** (1.000 g, 5.018 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in *t*-BuOH (5 mL) hinzugefügt. Nach Zugabe von K₂OsO₄ · 2 H₂O (0.004 g, 0.010 mmol, 0.2 mol%) wurde die Reaktion 23 h bei 0 °C und weitere 40 h bei RT gerührt. Dann wurde Na₂SO₃ (6.324 g, 50.178 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und 2.5 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von TBME (50 mL) wurden die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase mit TBME (2 x 50 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit H₂O (2 x 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, EA (100%)] aufgereinigt. Das Diol **187** (1.020 g, 4.372 mmol, 87%) wurde als gelbes, karamellartiges erstarrtes Öl erhalten. Der ee des Produkts betrug nach Analyse mittels HPLC

an chiraler Phase 74% (CHIRALPAK® IA (250 x 4.6 / 5 μ m), *n*-Heptan/*i*PrOH 80:20, Flussrate 0.8 mL/min, λ = 291 nm, t_R (R) = 9.113 min, t_R (S) = 10.253 min).

DC [EA (100%)]: R_f = 0.56. $[\alpha]_D^{23}$ = +7.6 (c = 1.31, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.82-7.79 (m, 1H, C(4)*H*), 7.32-7.29 (m, 1H, C(7)*H*), 7.22 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(6)*H*), 7.09 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.87 (s, 1H, C(2)*H*), 4.14 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, C(2')*H*), 3.75 (s, 3H, NCH_3), 3.69 (dd, J = 11.1 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 3.54 (dd, J = 11.1 Hz, J = 8.8 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 1.99 (br s, 1H, OH), 1.89 (br s, 1H, OH), 1.46 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.44 (s, 3H, C(4')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 137.9 (1C, C(7a)N), 126.7 (1C, C(2)*H*), 125.9 (1C, C(3a)), 121.6 (1C, C(6)*H*), 121.4 (1C, C(4)*H*), 120.2 (1C, C(3)), 118.8 (1C, C(5)*H*), 109.5 (1C, C(7)*H*), 78.1 (1C, C(2')HOH), 63.4 (1C, C(3')H₂OH), 38.6 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NCH_3), 24.5 (1C, C(4')*H*₃), 24.1 (1C, C(4')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3378 cm^{-1} (m, br), 3049 (w), 2966 (m), 2932 (m), 2878 (m), 1612 (w), 1542 (w), 1483 (m), 1464 (m), 1423 (w), 1371 (m), 1329 (m), 1228 (m), 1151 (m), 1137 (m), 1079 (m), 1054 (m), 1021 (m), 990 (m), 955 (m), 882 (m), 831 (w), 808 (w), 736 (s), 663 (m), 568 (m). **UV** (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 290 nm (3.65), 225 (4.44). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.13080; gef. 256.13063.

4.2.2.4 Benzyl-(*R*)-(2-hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butyl)carbammat (**196**)



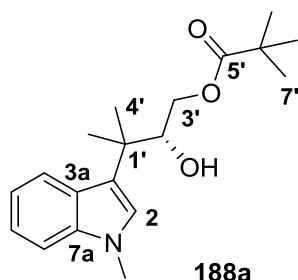
Benzylcarbammat (0.517 g, 3.422 mmol, 3.1 Äq.) wurde bei RT in *n*-PrOH (6 mL) gelöst, und eine Lösung von NaOH (0.135 g, 3.367 mmol, 3.05 Äq.) in Wasser (6 mL), *tert*-Butylhypochlorit (381 μ L, 3.367 mmol, 3.05 Äq.) sowie (DHQD)₂PYR (0.049 g, 0.055 mmol, 5 mol%) wurden hinzugefügt. Nach 3 min Rühren wurde das Gemisch auf 0 °C gekühlt und das *N*-methylierte Indol **186** (0.220 g, 1.104 mmol, 1.0 Äq.) in *n*-PrOH (2 mL) sowie $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (0.016 g, 0.044 mmol, 4 mol%) in H_2O (2 mL)

zugegeben. Die Reaktion wurde 5 h bei 0 °C und weitere 48 h bei RT gerührt. Dann wurden Na_2SO_3 (1.391 g, 11.039 mmol, 10.0 Äq.) und EtOAc (20 mL) zugegeben und 2.5 h weitergerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2 x 25 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit H_2O (2 x 20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (3:1)] aufgereinigt. Neben reisoliertem Benzylcarbammat (0.240 g) wurde der Aminoalkohol **196** (0.022 g, 0.060 mmol, 5%) als gelbes, erstarrtes Öl erhalten.

DC [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.14. $[\alpha]_D^{23}$ = -2.6 (c = 1.75, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.46-7.31 (m, 5H, C(8')*H*, C(9')*H*, C(10')*H*), 7.31-7.29 (m, 1H, C(7)*H*), 7.22 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, C(6)*H*), 7.08 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.2 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.87 (s, 1H, C(2)*H*), 5.13-5.04 (m, 3H, C(6')*H*₂, NH), 4.11-4.06 (m, 1H, C(2')*H*), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 3.54 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 7.8 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 3.04 (ddd, J = 13.5 Hz, J = 10.0 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 2.02 (br s, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.43 (s, 3H, C(4')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 157.0 (1C, C(5')), 137.8 (1C, C(7a)N), 136.6 (1C, C(7')), 128.5 (2C, C(9')*H*), 128.1 (1C, C(10')*H*), 128.0

(2C, C(8')H), 126.9 (1C, C(2)H), 125.9 (1C, C(3a)), 121.6 (1C, C(6)H), 121.3 (1C, C(4)H), 119.8 (1C, C(3)), 118.9 (1C, C(5)H), 109.6 (1C, C(7)H), 77.2 (1C, C(2')HOH), 66.7 (1C, C(6')H₂), 43.1 (1C, C(3')H₂), 39.3 (1C, C(1')), 32.7 (1C, NCH₃), 24.5 (1C, C(4')H₃), 23.4 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3405 cm⁻¹ (w, br), 3343 (w, br), 3061 (w), 3034 (w), 2965 (m), 2936 (m), 2881 (w), 1697 (m), 1611 (m), 1516 (m), 1457 (m), 1372 (w), 1331 (m), 1213 (m), 1135 (m), 1049 (m), 1023 (m), 821 (w), 737 (s), 696 (m), 569 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 277 nm (3.67). **HRESIMS**: ber. für C₂₂H₂₆N₂O₃Na [M+Na]⁺ 389.18356; gef. 389.18380.

4.2.2.5 (R)-2-Hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)butylpivalat (188a)



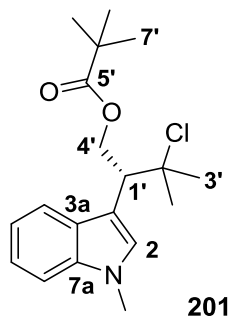
188a

Diol **187** (0.523 g, 2.242 mmol, 1.0 Äq.) wurde in trockenem DCM (30 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von trockenem NEt₃ (3.11 mL, 22.417 mmol, 10.0 Äq.) wurde PivCl (304 μ L, 2.466 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach 72 h Rühren bei RT wurde H₂O (20 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit TBME (4 x 20 mL) extrahiert.

Die VOP wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (25 mL), 1 N HCl (25 mL) und ges. NaCl-Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Das Pivalat **188a** (0.615 g, 1.937 mmol, 86%) wurde als farbloses, erstarrtes Öl erhalten.

DC [PE/EA (5:1)]: R_f = 0.38. $[\alpha]_D^{27}$ = -22.7 (c = 1.40, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83-7.80 (m, 1H, C(4)H), 7.31-7.29 (m, 1H, C(7)H), 7.22 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, C(6)H), 7.09 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 6.88 (s, 1H, C(2)H), 4.27 (dd, J = 8.6 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, C(2')H), 4.13 (dd, J = 11.5 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, C(3')H₂), 4.01 (dd, J = 11.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H, C(3')H₂), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 2.02 (br. s, 1H, OH), 1.50 (s, 3H, C(4')H₃), 1.50 (s, 3H, C(4')H₃), 1.17 (s, 9H, C(7')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 179.0 (1C, C=O), 137.9 (1C, C(7a)N), 126.6 (1C, C(2)H), 126.0 (1C, C(3a)), 121.5 (1C, C(6)H), 121.4 (1C, C(4)H), 120.0 (1C, C(3)), 118.8 (1C, C(5)H), 109.5 (1C, C(7)H), 75.8 (1C, C(2')HOH), 66.5 (1C, C(3')H₂), 38.8 (1C, C(1')CH₃), 38.8 (1C, C(6')CH₃), 32.7 (1C, NCH₃), 27.2 (3C, C(7')H₃), 24.8 (1C, C(4')H₃), 23.9 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3487 cm⁻¹ (m, br), 3064 (w), 2960 (m), 2933 (m), 2910 (m), 2883 (m), 1708 (s), 1589 (w), 1542 (w), 1480 (m), 1465 (m), 1422 (w), 1395 (m), 1366 (m), 1316 (m), 1287 (m), 1227 (m), 1171 (s), 1093 (m), 1081 (m), 1033 (m), 969 (m), 956 (m), 924 (m), 880 (w), 796 (m), 768 (m), 740 (s), 665 (m), 643 (m), 566 (m), 538 (m). **UV** (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 289 nm (3.69), 224 (4.49). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₇NO₃Na [M+Na]⁺ 340.18831; gef. 340.18836.

4.2.2.6 (*R*)-3-Chlor-3-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butylpivalat (**201**)

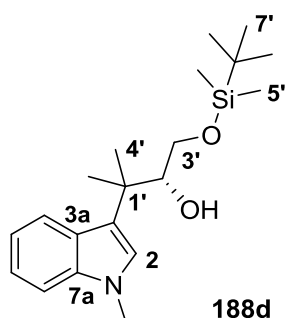
**201**

Pivalat **188a** (0.029 g, 0.091 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen in DCM (20 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Trockenes NEt₃ (76 µL, 0.548 mmol, 6.0 Äq.), DMAP (0.002 g, 0.018 mmol, 0.2 Äq.) und Mesylchlorid (21 µL, 0.274 mmol, 3.0 Äq.) wurden hinzugegeben, das Gemisch auf RT erwärmt und für 5 d gerührt. H₂O (15 mL) wurde bei 0 °C hinzugefügt und das Gemisch für 10 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch weiter mit DCM (2 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet

und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)], wurde das umgelagerte Produkt **201** (0.010 g, 0.030 mmol, 33%) als leicht bräunliches Öl erhalten.

DC [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.74$. $[\alpha]_D^{24} = +1.9$ ($c = 0.16$, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.57$ (ap. dt, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.29 (ap. dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.21 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.11 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.07 (s, 1H, C(2)*H*), 4.67 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 4.61 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 3.62 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, C(1')*H*), 1.72 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.54 (s, 3H, C(3')*H*₃), 0.94 (s, 9H, C(7')*H*₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 178.4$ (1C, C(5')), 136.3 (1C, C(7a)), 129.1 (1C, C(3a)), 127.2 (1C, C(2)*H*), 121.5 (1C, C(6)*H*), 119.1 (1C, C(5)*H*), 118.9 (1C, C(4)*H*), 111.7 (1C, C(3)), 109.1 (1C, C(7)*H*), 72.9 (1C, C(2')), 66.0 (1C, C(4')*H*₂), 47.3 (1C, C(1')*H*), 38.6 (1C, C(6')), 33.0 (1C, C(3')*H*₃), 32.8 (1C, NCH₃), 31.0 (1C, C(3')*H*₃), 26.9 (3C, C(7')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3054$ cm⁻¹ (w), 2971 (m), 2929 (m), 2874 (w), 1723 (m), 1612 (m), 1542 (w), 1472 (m), 1369 (m), 1332 (w), 1283 (m), 1152 (m), 1109 (m), 1031 (w), 1015 (w), 977 (w), 803 (w), 739 (m), 573 (w), 542 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 289 nm (3.74). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₆NO₂ClNa[M+Na]⁺ 358.15443 | 360.15148; gef. 358.15456 | 360.15147.

4.2.2.7 (*R*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-ol (**188d**)

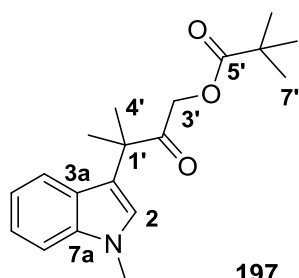
**188d**

Bei RT wurde das Diol **187** (4.194 g, 17.900 mmol, 1.0 Äq.) und trockenes NEt₃ (5.46 mL, 39.380 mmol, 2.2 Äq.) in trockenem DCM (150 mL) gelöst. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und DMAP (0.175 g, 1.432 mmol, 8 mol%) sowie TBSCl (5.935 g, 39.380 mmol, 2.2 Äq.) hinzugegeben. Nach Erwärmen auf RT wurde das Gemisch 21 h gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (75 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch 2x mit DCM (je 75 mL) extrahiert. Die VOP

wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (20:1)] aufgereinigt. Das TBS-geschützte Produkt **188d** (5.421 g, 15.597 mmol, 87%) wurde als farbloses, erstarrtes Öl erhalten.

DC [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.57$. $[\alpha]_D^{23} = -22.8$ ($c = 1.20$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.28 (dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.20 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.07 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.84 (s, 1H, C(2)*H*), 4.13 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 3.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, C(2')*H*), 3.74 (s, 3H, NCH_3), 3.53 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H, C(3')*H*₂), 3.43 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(3')*H*₂), 2.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, OH), 1.50 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.43 (s, 3H, C(4')*H*₃), 0.84 (s, 9H, C(7')*H*₃), -0.04 (s, 3H, C(5')*H*₃), -0.04 (s, 3H, C(5')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.7 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.8$ (1C, C(7a)N), 126.2 (1C, C(3a)), 126.1 (1C, C(2)*H*), 121.6 (1C, C(4)*H*), 121.2 (1C, C(6)*H*), 121.1 (1C, C(3)), 118.5 (1C, C(5)*H*), 109.3 (1C, C(7)*H*), 77.0 (1C, C(2')HOH), 64.0 (1C, C(3')*H*₂), 38.1 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NCH_3), 25.8 (3C, C(7')*H*₃), 25.8 (1C, C(4')*H*₃), 23.3 (1C, C(4')*H*₃), 18.2 (1C, C(6')), -5.4 (1C, C(5')*H*₃), -5.4 (1C, C(5')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3566$ cm^{-1} (w, br), 3050 (w), 2953 (m), 2930 (m), 2883 (m), 2856 (m), 1614 (w), 1543 (w), 1465 (m), 1374 (m), 1361 (m), 1329 (m), 1253 (m), 1098 (m), 1058 (m), 1020 (m), 1004 (m), 958 (m), 936 (m), 892 (m), 834 (s), 777 (m), 736 (s), 670 (m), 652 (m), 571 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 291 nm (3.73). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{NaSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.21728; gef. 370.21741.

4.2.2.8 3-Methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-oxobutylpivalat (**197**)



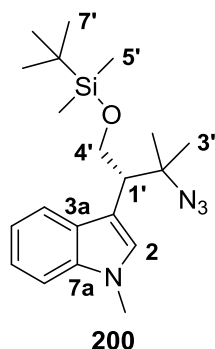
197

Pivalat **188a** (0.200 g, 0.630 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in EtOAc (25 mL) gelöst, IBX (0.353 g, 1.260 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach weiteren 20 h Rühren bei RT wurde der Feststoff über eine Fritte (Pore 4) abfiltriert, das Filtrat über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Das Keton **197**

(0.196 g, 0.621 mmol, 99%) wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

Schmp.: 53-55 °C. **DC** [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.46$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45$ (dt, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.32 (dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.24 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.11 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.02 (s, 1H, C(2)*H*), 4.56 (s, 2H, C(3')*H*₂), 3.80 (s, 3H, NCH_3), 1.63 (s, 6H, C(4')*H*₃), 1.21 (s, 9H, C(7')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.5$ (1C, C(2')=O), 178.1 (1C, C(5')=O), 137.7 (1C, C(7a)N), 126.1 (1C, C(2)*H*), 126.0 (1C, C(3a)), 122.0 (1C, C(6)*H*), 119.9 (1C, C(4)*H*), 119.6 (1C, C(5)*H*), 117.3 (1C, C(3)), 109.6 (1C, C(7)*H*), 65.2 (1C, C(3')*H*₂), 46.0 (1C, C(1')CH₃), 38.6 (1C, C(6')CH₃), 32.8 (1C, NCH_3), 27.2 (3C, C(7')*H*₃), 25.3 (2C, C(4')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3053$ cm^{-1} (w), 2974 (m), 2933 (m), 2873 (w), 1723 (s), 1544 (w), 1480 (m), 1464 (m), 1412 (w), 1365 (m), 1329 (m), 1285 (m), 1261 (w), 1230 (m), 1153 (s), 1107 (m), 1077 (m), 1033 (m), 1016 (m), 990 (m), 968 (m), 859 (w), 801 (m), 768 (m), 740 (s), 682 (w), 573 (w), 551 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 290 nm (3.57). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 338.17266; gef. 338.17273.

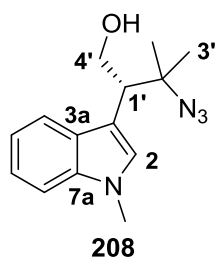
4.2.2.9 3-(3-Azido-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylbutan-2-yl)-1-methyl-1*H*-indol (200)



Unter Argonatmosphäre wurde bei RT das TBS-geschützte Diol **188d** (1.000 g, 2.877 mmol, 1.0 Äq.) in THF (100 mL) gelöst. PPh₃ (3.396 g, 12.947 mmol, 4.5 Äq.) und DEAD (5.77 mL, 12.653 mmol, 4.4 Äq.) wurden hinzugefügt und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde DPPA (2.79 mL, 12.947 mmol, 4.5 Äq.) tropfenweise zugegeben und das Gemisch für 5.5 h bei 0 °C sowie weitere 16 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (100 mL) beendet, TBME (30 mL) zugegeben und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die wässrige Phase wurde noch mit TBME (3 x 50 mL) extrahiert, die VOP mit H₂O (50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (20:1)] aufgereinigt. Azid **200** (0.842 g, 2.260 mmol, 79%) wurde als gelbliches Öl erhalten.

DC [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.72$. $[\alpha]_D^{22} = -7.9$ ($c = 0.8$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.61$ - 7.58 (m, 1H, C(4)*H*), 7.29 (dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.21 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.11 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.03 (s, 1H, C(2)*H*), 4.04 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.92 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 3.12 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(1')*H*), 1.43 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.30 (s, 3H, C(3')*H*₃), 0.85 (s, 9H, C(7')*H*₃), -0.01 (s, 3H, C(5')*H*₃), -0.04 (s, 3H, C(5')*H*₃). **¹³C-NMR** (100.7 MHz, CDCl₃): $\delta = 136.3$ (1C, C(7a)N), 128.9 (1C, C(3a)), 127.5 (1C, C(2)*H*), 121.3 (1C, C(6)*H*), 119.2 (1C, C(4)*H*), 118.9 (1C, C(5)*H*), 113.0 (1C, C(3)), 109.1 (1C, C(7)*H*), 64.6 (1C, C(4')*H*₂), 64.5 (1C, C(2')N₃), 47.9 (1C, C(1')*H*), 32.7 (1C, NCH₃), 26.2 (1C, C(3')*H*₃), 25.9 (3C, C(7')*H*₃), 25.4 (1C, C(3')*H*₃), 18.2 (1C, C(6')), -5.5 (2C, C(5')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3053$ cm⁻¹ (w), 2954 (m), 2929 (m), 2884 (m), 2856 (m), 2097 (m), 1544 (w), 1468 (m), 1386 (m), 1368 (m), 1330 (m), 1254 (m), 1100 (m), 1070 (m), 1007 (m), 926 (w), 864 (m), 834 (s), 775 (s), 736 (s), 694 (m), 663 (m), 641 (m), 564 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.75). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (2) [M]⁺, 329 (9), 288 (77), 272 (12), 230 (21), 215 (20), 198 (8), 184 (100), 157 (12), 144 (12), 128 (5), 115 (8), 75 (8), 73 (31), 42 (7). **HREIMS**: ber. für C₂₀H₃₂N₄OSi [M]⁺ 372.23399; gef. 372.23507.

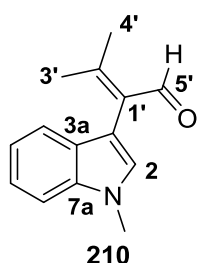
4.2.2.10 3-Azido-3-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-ol (208)



Azid **200** (0.050 g, 0.134 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in THF (5 mL) gelöst. Nach der Zugabe von TBAF-Trihydrat (0.127 g, 0.403 mmol, 3.0 Äq.) wurde das Gemisch 2.5 h bei RT gerührt. Dann wurde die Mischung mit Wasser (10 mL) und TBME (10 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (1:1)] aufgereinigt. Der Azidoalkohol **208** (0.032 g, 0.124 mmol, 92%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.30$. $[\alpha]_D^{22} = +3.4$ ($c = 0.80$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.25 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.14 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.05 (s, 1H, C(2)*H*), 4.10 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.98 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 3.24 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, C(1')*H*), 1.80 (br s, 1H, OH), 1.39 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.28 (s, 3H, C(3')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.7$ (1C, C(7a)N), 128.9 (1C, C(3a)), 127.4 (1C, C(2)H), 121.9 (1C, C(6)H), 119.3 (1C, C(5)H), 119.3 (1C, C(4)H), 111.0 (1C, C(3)), 109.4 (1C, C(7)H), 64.1 (1C, C(2')N₃), 63.3 (1C, C(4')H₂), 48.3 (1C, C(1')H), 32.9 (1C, NCH_3), 26.1 (1C, C(3')H₃), 24.1 (1C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3397$ cm^{-1} (w, br), 3053 (w), 2968 (w), 2935 (w), 2886 (w), 2095 (s), 1614 (w), 1543 (w), 1468 (m), 1423 (w), 1369 (m), 1331 (m), 1255 (m), 1132 (m), 1080 (m), 1052 (m), 1020 (m), 943 (w), 926 (w), 813 (w), 739 (s), 692 (w), 645 (w), 553 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 289 nm (3.77). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 281.13728; gef. 281.13732.

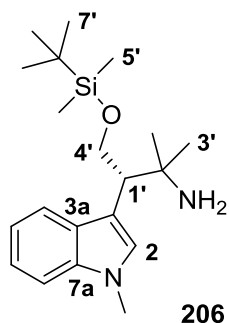
4.2.2.11 3-Methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)but-2-enal (**210**)



Der Azidoalkohol **208** (0.030 g, 0.116 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.157 g, 1.161 mmol, 10.0 Äq.) wurden bei RT in MeCN (4 mL) gelöst. Nach der Zugabe von TPAP (0.004 g, 0.012 mmol, 0.1 Äq.) wurde das Gemisch 28 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Hinzufügen von *i*PrOH (5 mL) und H_2O (1 mL) beendet und der pH-Wert des Gemisches mit ges. NaHSO_4 -Lösung auf 1-2 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit Et_2O (2 x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (3:1) + 1% HOAc] aufgereinigt. Der ungesättigte Aldehyd **210** (0.023 g, 0.108 mmol, 93%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (3:1) + 1% HOAc]: $R_f = 0.53$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.33$ (s, 1H, C(5')HO), 7.32 (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.27-7.24 (m, 1H, C(4)*H*), 7.22 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.09 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.94 (s, 1H, C(2)*H*), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 2.41 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.94 (s, 3H, C(3')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.0$ (1C, C(5')HO), 157.3 (1C, C(2')), 136.7 (1C, C(7a)N), 131.2 (1C, C(1')), 128.8 (1C, C(2)H), 127.7 (1C, C(3a)), 121.5 (1C, C(6)H), 119.8 (1C, C(4)H), 119.3 (1C, C(5)H), 109.4 (1C, C(7)H), 108.8 (1C, C(3)), 32.8 (1C, NCH_3), 25.7 (1C, C(3')H₃), 19.9 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3296$ cm^{-1} (w), 3110 (w), 3053 (w), 2922 (m), 2873 (m), 2854 (m), 2767 (w), 2108 (w), 1658 (s), 1611 (m), 1532 (m), 1467 (m), 1417 (m), 1378 (m), 1366 (m), 1330 (m), 1279 (m), 1237 (m), 1204 (m), 1160 (m), 1133 (m), 1091 (m), 1048 (m), 1009 (m), 970 (m), 933 (w), 882 (m), 828 (m), 768 (m), 752 (m), 732 (s), 662 (m), 625 (m), 567 (m). **UV** (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 323 nm (3.14), 289 (3.66), 229 (4.39). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 236.10459; gef. 236.10471.

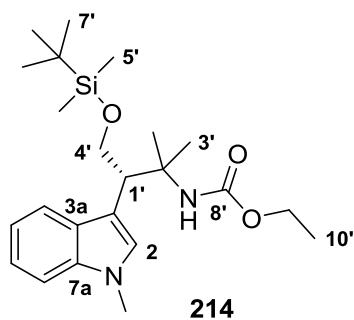
4.2.2.12 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-amin (**206**)

**206**

Azid **200** (0.778 g, 2.088 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in EtOAc (25 mL) gelöst. Anschließend wurde Pd(OH)₂/C (0.130 g, 0.093 mmol Pd, 4 mol%) zugegeben, das Reaktionsgefäß evakuiert und mittels eines Ballons eine H₂-Atmosphäre erzeugt. Nach 20 h Rühren bei RT wurde der Katalysator mittels einer mit Celite gefüllten Fritte (Pore 4) abfiltriert, der Rückstand noch mehrmals mit wenig EtOAc (je 3 mL) gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das freie Amin **206** (0.699 g, 2.017 mmol, 97%) wurde als gelbliches, erstarrtes Öl erhalten.

DC [CHCl₃/MeOH (10:1)]: $R_f = 0.45$. $[\alpha]_D^{22} = -11.4$ ($c = 2.50$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.62$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.30-7.28 (m, 1H, C(7)*H*), 7.21 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.10 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.01 (s, 1H, C(2)*H*), 4.05 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.98 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.13 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, C(1')*H*), 2.38 (br s, 2H, NH₂), 1.22 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.17 (s, 3H, C(3')*H*₃), 0.90 (s, 9H, C(7')*H*₃), 0.04 (s, 6H, C(5')*H*₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 136.2$ (1C, C(7a)N), 129.0 (1C, C(3a)), 126.9 (1C, C(2)*H*), 121.4 (1C, C(6)*H*), 119.5 (1C, C(4)*H*), 118.8 (1C, C(5)*H*), 114.0 (1C, C(3)), 109.0 (1C, C(7)*H*), 65.6 (1C, C(4')*H*₂), 53.1 (1C, C(2')NH₂), 47.9 (1C, C(1')*H*), 32.7 (1C, NCH₃), 29.4 (1C, C(3')*H*₃), 28.9 (1C, C(3')*H*₃), 25.9 (3C, C(7')*H*₃), 18.1 (1C, C(6')), -5.5 (1C, C(5')*H*₃), -5.6 (1C, C(5')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3052$ cm⁻¹ (w), 2953 (m), 2929 (m), 2883 (m), 2856 (m), 1614 (w), 1468 (m), 1373 (m), 1329 (m), 1253 (m), 1154 (w), 1101 (m), 1076 (m), 1007 (m), 961 (w), 834 (s), 775 (m), 736 (s), 694 (w), 662 (m), 564 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.71). **HRESIMS**: ber. für C₂₀H₃₅N₂OSi [M+H]⁺ 347.25132; gef. 347.25154.

4.2.2.13 (*S*)-Ethyl-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)carbammat (**214**)

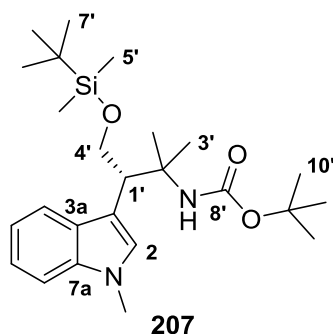
**214**

Das freie Amin **206** (0.699 g, 2.017 mmol, 1.0 Äq.) wurde in CHCl₃ (15 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. NaOH (1.11 mL, 2.219 mmol, 2 M aq., 1.1 Äq.) und Ethylchlorformiat (211 µL, 2.219 mmol, 1.1 Äq.) wurden zugegeben und für 1.5 h bei RT gerührt. H₂O (20 mL) wurde zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit DCM (3 x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] wurde Ethylcarbammat **214** (0.790 g, 1.887 mmol, 94%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 61 °C. **DC** [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.62$. $[\alpha]_D^{27} = -3.5$ ($c = 1.30$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.60$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.30 (dt, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.22 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.12 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.95 (s, 1H, C(2)*H*), 6.61 (br s, 1H, NHCOOEt), 4.07-4.05 (m, 1H, C(4')*H*₂), 4.05-4.02 (m, 1H, C(9')*H*₂), 3.98 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, C(4')*H*₂),

3.77 (s, 3H, NCH_3), 3.33 (dd, $J = 7.3 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(1')\text{H}$), 1.44 (s, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 1.38 (s, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 1.21 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, $\text{C}(10')\text{H}_3$), 0.93 (s, 9H, $\text{C}(7')\text{H}_3$), 0.05 (s, 3H, $\text{C}(5')\text{H}_3$), 0.02 (s, 3H, $\text{C}(5')\text{H}_3$). **^{13}C -NMR** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.6$ (1C, $\text{C}(8')$), 136.1 (1C, $\text{C}(7a)\text{N}$), 128.8 (1C, $\text{C}(3a)$), 127.1 (1C, $\text{C}(2)\text{H}$), 121.5 (1C, $\text{C}(6)\text{H}$), 119.3 (1C, $\text{C}(4)\text{H}$), 118.9 (1C, $\text{C}(5)\text{H}$), 112.7 (1C, $\text{C}(3)$), 109.1 (1C, $\text{C}(7)\text{H}$), 65.0 (1C, $\text{C}(4')\text{H}_2$), 59.6 (1C, $\text{C}(9')\text{H}_2$), 56.4 (1C, $\text{C}(2')$), 46.4 (1C, $\text{C}(1')\text{H}$), 32.8 (1C, NCH_3), 26.6 (1C, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 25.9 (3C, $\text{C}(7')\text{H}_3$), 22.9 (1C, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 18.1 (1C, $\text{C}(6')$), 14.6 (1C, $\text{C}(10')\text{H}_3$), -5.7 (1C, $\text{C}(5')\text{H}_3$), -5.7 (1C, $\text{C}(5')\text{H}_3$). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3363 \text{ cm}^{-1}$ (w, br), 3053 (w), 2953 (m), 2930 (m), 2885 (m), 2857 (m), 1720 (m), 1513 (m), 1467 (m), 1378 (m), 1362 (m), 1329 (m), 1255 (m), 1206 (m), 1086 (s), 1011 (m), 960 (w), 864 (m), 834 (m), 776 (m), 737 (s), 693 (m), 663 (m), 631 (w), 563 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 289 nm (3.70). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 441.25439; gef. 441.25466.

4.2.2.14 *tert*-Butyl-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)carbamate (**207**)

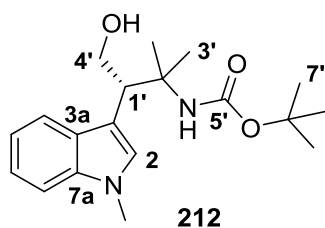


Azid **200** (0.384 g, 1.031 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in EtOAc (25 mL) gelöst. Anschließend wurden Boc_2O (0.263 g, 1.206 mmol, 1.17 Äq.) und $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.064 g, 10% Pd-Gehalt, 17 Gew.-% bezogen auf **200**) zugegeben, das Reaktionsgefäß evakuiert und mittels eines Ballons eine H_2 -Atmosphäre erzeugt. Nach 18 h Rühren bei RT wurde der Katalysator mittels einer mit Celite gefüllten Fritte (Pore 4) abfiltriert, der Rückstand noch mehrmals mit EtOAc gewaschen, das Filtrat über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das

Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Das Boc-geschützte Amin **207** (0.382 g, 0.855 mmol, 83%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 77 °C. **DC** [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.63$. $[\alpha]_D^{27} = -20.9$ ($c = 0.80$, CHCl_3). **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(4)\text{H}$), 7.29 (dt, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(7)\text{H}$), 7.21 (ddd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 7.0 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(6)\text{H}$), 7.11 (ddd, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$), 6.94 (s, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$), 6.42 (br s, 1H, NH Boc), 4.04 (dd, $J = 10.4 \text{ Hz}$, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(4')\text{H}_2$), 3.96 (dd, $J = 10.4 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(4')\text{H}_2$), 3.77 (s, 3H, NCH_3), 3.33 (dd, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(1')\text{H}$), 1.44 (s, 9H, $\text{C}(10')\text{H}_3$), 1.43 (s, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 1.36 (s, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 0.93 (s, 9H, $\text{C}(7')\text{H}_3$), 0.05 (s, 3H, $\text{C}(5')\text{H}_3$), 0.02 (s, 3H, $\text{C}(5')\text{H}_3$). **^{13}C -NMR** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.0$ (1C, $\text{C}(8')$), 136.1 (1C, $\text{C}(7a)\text{N}$), 128.8 (1C, $\text{C}(3a)$), 127.2 (1C, $\text{C}(2)\text{H}$), 121.4 (1C, $\text{C}(6)\text{H}$), 119.4 (1C, $\text{C}(4)\text{H}$), 118.9 (1C, $\text{C}(5)\text{H}$), 112.9 (1C, $\text{C}(3)$), 109.0 (1C, $\text{C}(7)\text{H}$), 78.1 (1C, $\text{C}(9')$), 65.1 (1C, $\text{C}(4')\text{H}_2$), 56.2 (1C, $\text{C}(2')$), 46.5 (1C, $\text{C}(1')\text{H}$), 32.8 (1C, NCH_3), 28.6 (3C, $\text{C}(10')\text{H}_3$), 26.7 (1C, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 26.0 (3C, $\text{C}(7')\text{H}_3$), 22.7 (1C, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 18.1 (1C, $\text{C}(6')$), -5.7 (1C, $\text{C}(5')\text{H}_3$), -5.7 (1C, $\text{C}(5')\text{H}_3$). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3375 \text{ cm}^{-1}$ (w), 3053 (w), 2954 (m), 2928 (m), 2857 (m), 1716 (m), 1505 (m), 1468 (m), 1389 (m), 1364 (m), 1329 (w), 1253 (m), 1171 (m), 1062 (m), 1012 (m), 961 (w), 835 (m), 777 (m), 737 (m), 693 (w), 663 (w), 632 (w), 566 (w), 543 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 290 nm (3.68). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.28569; gef. 469.28633.

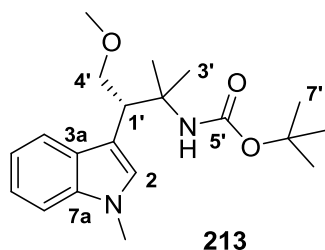
4.2.2.15 *tert*-Butyl-(4-hydroxy-2-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)carbamat (**212**)



Das Boc-geschützte Amin **207** (0.765 g, 1.713 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in THF (40 mL) gelöst. Anschließend wurde TBAF-Trihydrat (1.621 g, 5.138 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch 6 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Wasser (50 mL) und TBME (50 mL) verdünnt, die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3 x 30 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (2:1)] aufgereinigt. Der Boc-geschützte Aminoalkohol **212** (0.537 g, 1.615 mmol, 94%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 138-141 °C. **DC** [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.25$. $[\alpha]_D^{28} = -11.7$ ($c = 2.30$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.66$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.23 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.11 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.02 (s, 1H, C(2)*H*), 4.78 (s, 1H, *NHBoc*), 4.06 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 4.00 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.79 (s, 3H, *NCH*₃), 3.67 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, C(1')*H*), 1.99 (br s, 1H, *OH*), 1.46 (s, 9H, C(7')*H*₃), 1.36 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.34 (s, 3H, C(3')*H*₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.0$ (1C, C(5')), 136.7 (1C, C(7a)*N*), 129.0 (1C, C(3a)), 127.7 (1C, C(2)*H*), 121.7 (1C, C(6)*H*), 119.8 (1C, C(4)*H*), 119.2 (1C, C(5)*H*), 111.9 (1C, C(3)), 109.2 (1C, C(7)*H*), 79.0 (1C, C(6')), 63.3 (1C, C(4')*H*₂), 55.3 (1C, C(2')), 47.3 (1C, C(1')*H*), 32.8 (1C, *NCH*₃), 28.5 (3C, C(7')*H*₃), 26.5 (1C, C(3')*H*₃), 26.3 (1C, C(3')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3405$ cm⁻¹ (m), 3303 (m), 2974 (m), 2929 (m), 1682 (s), 1617 (w), 1528 (s), 1477 (m), 1455 (m), 1364 (m), 1334 (m), 1292 (s), 1248 (m), 1163 (m), 1071 (s), 1028 (m), 970 (m), 877 (w), 837 (m), 807 (m), 783 (m), 734 (s), 697 (m), 572 (m), 543 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.65). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₈N₂O₃Na [*M*+Na]⁺ 355.19921; gef. 355.19928.

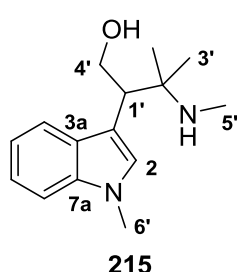
4.2.2.16 *tert*-Butyl-(4-methoxy-2-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)carbamat (**213**)



Der Boc-geschützte Aminoalkohol **212** (0.060 g, 0.134 mmol, 1.0 Äq.) und MeI (84 μ L, 1.343 mmol, 10.0 Äq.) wurden bei RT in trockenem THF (10 mL) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt und NaH (0.054 g, 1.343 mmol, 60% in Öl, 10.0 Äq.) portionsweise zugegeben. Nach 1 h Rühren bei 0 °C und 3 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von H₂O (insgesamt 5 mL) beendet. EtOAc (5 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3 x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] aufgereinigt. Der Methylether **213** (0.027 g, 0.078 mmol, 43%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.79$. $[\alpha]_D^{28} = -25.0$ ($c = 2.10$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.20 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.09 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.96 (s, 1H, C(2)*H*), 5.22 (s, 1H, *NHBoc*), 3.82-3.81 (m, 2H, C(4')*H*₂), 3.77 (s, 3H, *NCH*₃), 3.71-3.68 (m, 1H, C(1')*H*), 3.32 (s, 3H, *OCH*₃), 1.45 (s, 9H, C(7')*H*₃), 1.39 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.32 (s, 3H, C(3')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.9$ (1C, C(5')), 136.4 (1C, C(7a)*N*), 128.9 (1C, C(3a)), 127.6 (1C, C(2)*H*), 121.4 (1C, C(6)*H*), 119.8 (1C, C(4)*H*), 118.9 (1C, C(5)*H*), 113.2 (1C, C(3)), 109.0 (1C, C(7)*H*), 78.7 (1C, C(6')), 74.3 (1C, C(4')*H*₂), 58.8 (1C, *OCH*₃), 55.7 (1C, C(2')), 44.1 (1C, C(1')*H*), 32.8 (1C, *NCH*₃), 28.6 (3C, C(7')*H*₃), 26.6 (1C, C(3')*H*₃), 24.6 (1C, C(3')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3370$ cm⁻¹ (w), 3052 (w), 2974 (m), 2925 (m), 1713 (m), 1501 (m), 1468 (m), 1364 (m), 1330 (m), 1247 (m), 1166 (m), 1113 (m), 1069 (m), 1014 (w), 962 (w), 861 (w), 780 (m), 738 (s), 574 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 290 nm (3.65). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.21486; gef. 369.21504.

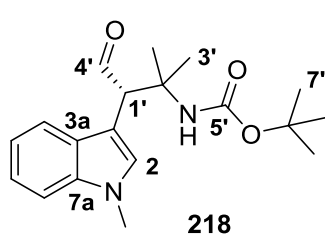
4.2.2.17 3-Methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(methylamino)butan-1-ol (**215**)



Ethylcarbamat **214** (0.050 g, 0.119 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in trockenem THF (10 mL) gelöst. LiAlH_4 (0.023 g, 0.597 mmol, 5.0 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch für 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch tropfenweise Zugabe von H_2O (insgesamt 10 mL) beendet. TBME (20 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)] aufgereinigt. Der *N*-Methylaminoalkohol **215** (0.006 g, 0.024 mmol, 20%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)]: $R_f = 0.02$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.22 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.12 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.07 (s, 1H, C(2)*H*), 4.05 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 4.00 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, C(4')*H*₂), 3.78 (s, 3H, C(6')*H*₃), 3.27 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, C(1')*H*), 2.41 (s, 3H, C(5')*H*₃), 1.20 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.12 (s, 3H, C(3')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.3$ (1C, C(7a)), 128.8 (1C, C(3a)), 126.7 (1C, C(2)*H*), 121.6 (1C, C(6)*H*), 119.4 (1C, C(4)*H*), 118.9 (1C, C(5)*H*), 113.4 (1C, C(3)), 109.1 (1C, C(7)*H*), 65.9 (1C, C(4')*H*₂), 57.8 (1C, C(2')), 43.9 (1C, C(1')*H*), 32.8 (1C, C(6')*H*₃), 27.9 (1C, C(5')*H*₃), 25.4 (1C, C(3')*H*₃), 22.3 (1C, C(3')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3296$ cm⁻¹ (w, br), 3053 (w), 2958 (m), 2924 (m), 1677 (w), 1612 (w), 1470 (m), 1375 (m), 1329 (m), 1257 (w), 1155 (m), 1128 (w), 1055 (m), 1030 (m), 921 (w), 804 (m), 738 (s), 696 (m), 572 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.63). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 247.18049; gef. 247.18062.

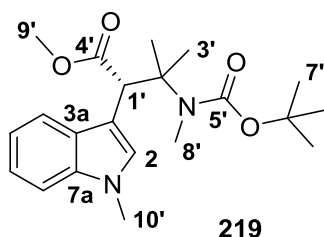
4.2.2.18 (S)-*tert*-Butyl-(2-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-oxobutan-2-yl)carbammat (**218**)



Alkohol **212** (10.0 mg, 0.030 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DMSO (1 mL) gelöst und IBX (22 mg, 0.078 mmol, 2.6 Äq.) zugegeben. Nach 1 h Rühren wurde H₂O (1 mL) zugegeben und die Feststoffe durch Filtration über eine Pore 4-Fritte entfernt. Der Filterkuchen wurde mehrmals mit H₂O und TBME (je 3 x 5 mL) gewaschen, die Filtratphasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x 10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (2:1)] wurde Aldehyd **218** (10.0 mg, 0.030 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp: 127 °C. **DC** [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.54$. $[\alpha]_D^{28} = -35.2$ ($c = 1.60$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.83$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(4')HO), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)H), 7.32 (ap. dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(7)H), 7.25 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)H), 7.13 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)H), 6.98 (s, 1H, C(2)H), 4.80 (br s, 1H, C(1')H), 4.67 (br s, 1H, NHBoc), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 1.47 (s, 3H, C(3')H₃), 1.46 (s, 9H, C(7')H₃), 1.37 (s, 3H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 199.5$ (1C, C(4')HO), 154.7 (1C, C(5')), 136.8 (1C, C(7a)N), 129.2 (1C, C(2)H), 128.7 (1C, C(3a)), 122.0 (1C, C(6)H), 119.6 (1C, C(5)H), 119.6 (1C, C(4)H), 109.3 (1C, C(7)H), 106.1 (1C, C(3)), 79.2 (1C, C(6')), 55.7 (1C, C(1')H), 54.9 (1C, C(2')), 32.9 (1C, NCH₃), 28.5 (3C, C(7')H₃), 26.2 (1C, C(3')H₃), 26.0 (1C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3398$ cm⁻¹ (w), 3355 (w, br), 3053 (w), 2975 (m), 2929 (m), 2724 (w), 1709 (m), 1613 (w), 1499 (m), 1470 (m), 1365 (m), 1332 (m), 1247 (m), 1162 (m), 1076 (m), 1014 (w), 927 (w), 860 (w), 783 (w), 740 (s), 542 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 289 nm (3.69), 252 (3.73). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₆N₂O₃Na [M+Na]⁺ 353.18356; gef. 353.18380.

4.2.2.19 (S)-Methyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-methyl-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoat (**219**)



Aldehyd **218** (83.0 mg, 0.251 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in einem Lösungsmittelsystem, bestehend aus THF (5 mL), H₂O (3 mL), 2-Methyl-2-buten (1.5 mL) und *t*BuOH (1.5 mL), gelöst. NaH₂PO₄ (0.301 g, 2.512 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch wurde für 10 min gerührt. Dann wurde NaClO₂ (0.114 g, 1.256 mmol, 5.0 Äq.) in drei gleich großen Portionen über einen Zeitraum von 2 h zugegeben. Nach der letzten Zugabe wurde weitere 2 h gerührt und die Reaktion dann durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (40 mL) beendet. EtOAc (30 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aminosäure **90** wurde als farbloses, erstarrtes Öl erhalten und ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

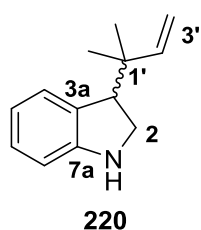
DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.09$. $[\alpha]_D^{25} = -45.7$ ($c = 1.48$, CHCl₃).

Die Aminosäure **90** wurde in DMF (3.5 mL) bei 0 °C gelöst. Natriumhydrid (0.080 g, 2.010 mmol, 60% in Mineralöl, 8.0 Äq.) wurde in einer Portion zugegeben und die Suspension 30 min bei RT gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wurde Iodmethan (157 µL, 2.512 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben, die Mischung über einen Zeitraum von 2 h langsam auf RT gebracht und anschließend die Reaktion durch langsame Zugabe von H₂O (25 mL) beendet. TBME (30 mL) wurde hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2 x 15 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (3 x 15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (5:1)] wurde die *N*-Methylaminosäure **219** (83.4 mg, 0.223 mmol, 89% über 2 Stufen) als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.36$. $[\alpha]_D^{24} = -75.0$ ($c = 0.74$, MeOH). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.28 (ap. dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.23 (s, 1H, C(2)*H*), 7.20 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.10 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 5.36 (br s, 1H, C(1')*H*), 3.78 (s, 3H, C(10')*H*₃), 3.62 (s, 3H, C(9')*H*₃), 2.72 (s, 3H, C(8')*H*₃), 1.57 (s, 9H, C(7')*H*₃), 1.56 (s, 3H, C(3')*H*₃), 1.43 (s, 3H, C(3')*H*₃). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.2$ (1C, C(4')OOME), 155.8 (1C, C(5')), 136.4 (1C, C(7a)N), 129.3 (1C, C(2)*H*), 128.5 (1C, C(3a)), 121.5 (1C, C(6)*H*), 119.6 (1C, C(4)*H*), 119.3 (1C, C(5)*H*), 109.1 (1C, C(7)*H*), 108.9 (1C, C(3)), 79.6 (1C, C(6')), 60.7 (1C, C(2')), 51.6 (1C, C(9')*H*₃), 47.3 (1C, C(1')*H*), 32.9 (1C, C(10')*H*₃), 32.5 (1C, C(8')*H*₃), 28.6 (3C, C(7')*H*₃), 26.2 (1C, C(3')*H*₃), 24.9 (1C, C(3')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2953$ cm⁻¹ (m), 2925 (m), 2855 (m), 1731 (m), 1688 (m), 1542 (w), 1469 (m), 1436 (m), 1364 (m), 1352 (m), 1334 (m), 1247 (m), 1195 (m), 1153 (m), 1108 (m), 1063 (m), 1010 (m), 910 (w), 865 (w), 835 (m), 815 (w), 774 (m), 739 (m), 681 (w), 639 (w), 618 (w), 551 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.55). **HRESIMS**: ber. für C₂₁H₃₀N₂O₄Na [M+Na]⁺ 397.20978; gef. 397.20984.

4.2.3 Synthesen zu Kapitel 3.1.2

4.2.3.1 3-(2-Methylbut-3-en-2-yl)indolin (220)



a) über Reduktion mit NaBH₃CN

Das *tert*-prenylierte Indol **177** (1.000 g, 5.398 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Eisessig (20 mL) gelöst und die Lösung zwischen 5 °C und 10 °C gehalten, während portionsweise Natriumcyanoborhydrid (1.697 g, 26.989 mmol, 5.0 Äq.) in einer solchen Geschwindigkeit zugegeben wurde, dass sich keine Klumpen bildeten. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (75 mL) verdünnt und durch Zugabe von NaOH-Plättchen (15 g) basisch gemacht. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, die VOP mit Wasser (30 mL) und ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Das *tert*-prenylierte Indolin **220** (0.656 g, 3.503 mmol, 65%) wurde als blassgelbes Öl erhalten.

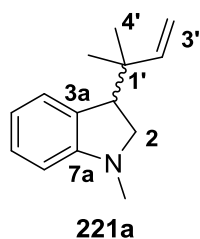
b) über Reduktion mit TFA/Et₃SiH

Das *tert*-prenylierte Indol **177** (0.500 g, 2.656 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in TFA (6 mL) gelöst. Triethylsilan (0.85 mL, 5.312 mmol, 2.0 Äq.) wurde hinzugefügt und das Gemisch für

17 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (25 mL) verdünnt und das Gemisch durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (150 mL) auf pH 9 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3 x 25 mL) extrahiert, die VOP mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Das *tert*-prenylierte Indolin **220** (0.343 g, 1.831 mmol, 68%) wurde als blassgelbes Öl erhalten.

DC [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.58$. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.20$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.05–7.00 (m, 1H, C(6)*H*), 6.66 (ddd, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.62–6.60 (m, 1H, C(7)*H*), 5.86 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.9$ Hz, 1H, C(2')*H*), 5.01 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')*H*₂(*cis*)), 4.99 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')*H*₂(*trans*)), 3.56 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H, C(2)*H*₂), 3.41 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(2)*H*₂), 3.19 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, C(3)*H*), 1.07 (s, 3H, CH₃), 1.03 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 152.6$ (1C, C(7a)NH), 147.1 (1C, C(2')HCH₂), 129.8 (1C, C(3a)), 127.6 (1C, C(6)H), 126.4 (1C, C(4)H), 117.9 (1C, C(5)H), 111.5 (1C, C(3')H₂), 109.5 (1C, C(7)H), 51.5 (1C, C(3)H), 49.6 (1C, C(2)H₂), 40.3 (1C, C(1')CH₃), 24.2 (1C, CH₃), 24.1 (1C, CH₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3382$ cm⁻¹ (w, br), 3080 (w), 3049 (w), 3033 (w), 2963 (m), 2930 (m), 2869 (m), 1637 (w), 1605 (m), 1488 (m), 1461 (m), 1413 (m), 1379 (m), 1362 (m), 1314 (m), 1250 (m), 1150 (m), 1099 (w), 1047 (m), 1003 (m), 910 (m), 871 (m), 740 (s), 676 (m), 626 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 303 nm (3.47), 249 (3.84). **HRESIMS**: ber. für C₁₃H₁₈N [M+H]⁺ 188.14338; gef. 188.14355.

4.2.3.2 1-Methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)indolin (221a)

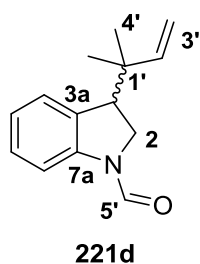


Das *tert*-prenylierte Indolin **220** (0.100 g, 0.534 mmol, 1.0 Äq.) und Formaldehyd (0.16 mL, 2.124 mmol, 37% aq., 4.1 Äq.) wurden bei RT in 1,2-Dichlorethan (10 mL) gelöst. Natriumtrisacetoxymborhydrid (0.169 g, 0.797 mmol, 1.5 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 N aq. NaOH (10 mL) beendet, EtOAc (30 mL) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde weiter mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert, die VOP mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/DCM (10:1)] aufgereinigt. Das methylierte Indolin **221a** (0.068 g, 0.338 mmol, 63%) wurde als gelbes Öl erhalten.

DC [PE/DCM (10:1)]: $R_f = 0.19$. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.17$ –7.15 (m, 1H, C(4)*H*), 7.11–7.07 (m, 1H, C(6)*H*), 6.61 (ap. td, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, C(7)*H*), 5.88 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.9$ Hz, 1H, C(2')*H*), 5.01 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')*H*₂(*cis*)), 4.99 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')*H*₂(*trans*)), 3.24–3.23 (m, 2H, C(2)*H*₂), 3.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(3)*H*), 2.70 (s, 3H, NCH₃), 1.07 (s, 3H, C(4')H₃), 1.01 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 154.3$ (1C, C(7a)NH), 147.4 (1C, C(2')HCH₂), 130.6 (1C, C(3a)), 127.7 (1C, C(6)H), 125.9 (1C, C(4)H), 116.8 (1C, C(5)H), 111.3 (1C, C(3')H₂), 106.8 (1C, C(7)H), 58.4 (1C, C(2)H₂), 50.0 (1C, C(3)H), 40.0 (1C, C(1')CH₃), 36.0 (1C, NCH₃), 24.3 (1C, C(4')H₃), 24.0 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3079$ cm⁻¹ (w), 3046 (w),

2962 (m), 2854 (m), 2808 (m), 1637 (w), 1604 (m), 1491 (m), 1461 (m), 1422 (m), 1378 (m), 1362 (m), 1329 (m), 1300 (m), 1273 (m), 1154 (m), 1121 (m), 1086 (m), 1025 (m), 1002 (m), 964 (w), 909 (m), 875 (w), 843 (w), 739 (s), 691 (m), 675 (m), 559 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 309 nm (3.45), 260 (3.94). **MS** (GC-EIMS, 70 eV): m/z (%) = 201 (9) $[\text{M}]^+$, 184 (4), 144 (2), 132 (100), 117 (30), 103 (2), 91 (6), 77 (3). **HREIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 201.15120; gef. 201.15374.

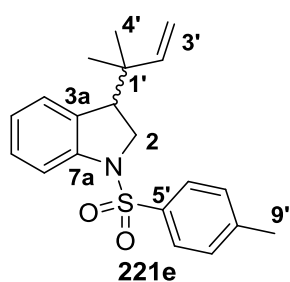
4.2.3.3 3-(2-Methylbut-3-en-2-yl)indolin-1-carbaldehyd (**221d**)



EDCI (0.205 g, 1.068 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen in CHCl_3 (8 mL) gelöst. Dann wurde Ameisensäure (81 μL , 2.136 mmol, 4.0 Äq.) zugetropft und nach 5 min eine Lösung aus Indolin **220** (0.100 g, 0.534 mmol, 1.0 eq.) in Pyridin (389 μL , 4.806 mmol, 9.0 eq.) und CHCl_3 (2 mL) langsam hinzugegeben. Die pinkfarbene Mischung wurde auf RT erwärmt und für 3.5 h gerührt. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum wurde DCM (20 mL) hinzugegeben. Die organische Lösung wurde mit ges. NaCl-Lsg. (3 x 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1 \rightarrow 1:1)] aufgereinigt. Das formylierte Indolin **221d** (0.115 g, 0.534 mmol, quant.) wurde als gelbes Öl erhalten.

DC [PE/EA (5:1)]: R_f = 0.36. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = 8.87 (m, 1H, C(5')HO), 7.37-7.34 (m, 1H, C(4)H), 7.21-7.19 (m, 1H, C(6)H), 7.16-7.14 (m, 1H, C(7)H), 7.03 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, C(5)H), 5.75 (dd, J = 17.5 Hz, J = 10.8 Hz, 1H, C(2')H), 5.05 (dd, J = 10.8 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 4.99 (dd, J = 17.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 4.05 (ddd, J = 12.7 Hz, J = 3.9 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.86 (ddd, J = 12.7 Hz, J = 9.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.21 (dd, J = 9.5 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, C(3)H), 1.04 (s, 3H, C(4')H₃), 0.99 (s, 3H, C(4')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = 157.3 (1C, C(5')HO), 145.4 (1C, C(2')HCH₂), 141.9 (1C, C(7a)NH), 132.8 (1C, C(3a)), 128.1 (1C, C(6)H), 127.6 (1C, C(4)H), 123.6 (1C, C(5)H), 113.0 (1C, C(3')H₂), 109.3 (1C, C(7)H), 48.8 (1C, C(3)H), 47.7 (1C, C(2)H₂), 40.6 (1C, C(1')CH₃), 23.8 (1C, C(4')H₃), 23.7 (1C, C(4')H₃). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = 8.46 (m, 1H, C(5')HO), 8.07 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 0.9 Hz, J = 0.4 Hz, 1H, C(7)H), 7.32-7.30 (m, 1H, C(4)H), 7.25-7.23 (m, 1H, C(6)H), 7.06-7.03 (m, 1H, C(5)H), 5.75 (dd, J = 17.4 Hz, J = 10.8 Hz, 1H, C(2')H), 5.06 (dd, J = 10.7 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 5.01 (dd, J = 17.7 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 4.05-3.95 (m, 2H, C(2)H₂), 3.19 (dd, J = 8.7 Hz, J = 3.8 Hz, 1H, C(3)H), 1.08 (s, 3H, C(4')H₃), 0.98 (s, 3H, C(4')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = 159.1 (1C, C(5')HO), 145.5 (1C, C(2')HCH₂), 142.0 (1C, C(7a)NH), 132.8 (1C, C(3a)), 128.2 (1C, C(6)H), 126.4 (1C, C(4)H), 124.0 (1C, C(5)H), 116.5 (1C, C(7)H), 112.8 (1C, C(3')H₂), 50.1 (1C, C(2)H₂), 49.0 (1C, C(3)H), 40.6 (1C, C(1')CH₃), 24.3 (1C, C(4')H₃), 23.3 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3081 cm^{-1} (w), 2965 (m), 2932 (w), 2874 (w), 1667 (s), 1590 (m), 1490 (m), 1463 (m), 1404 (m), 1361 (m), 1339 (m), 1291 (m), 1266 (w), 1167 (m), 1099 (w), 1005 (w), 916 (m), 807 (w), 752 (m), 705 (w), 680 (w), 583 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 293 nm (3.68), 254 (4.12). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 238.12024; gef. 238.12040.

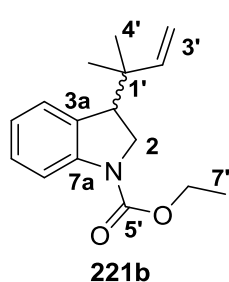
4.2.3.4 3-(2-Methylbut-3-en-2-yl)-1-tosylindolin (221e)



Das *tert*-prenylierte Indolin **220** (0.100 g, 0.534 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (111 μ L, 0.801 mmol, 1.5 Äq.) wurden in DCM (8 mL) gelöst. Nach Kühlen auf 0 °C wurden Tosylchlorid (0.127 g, 0.667 mmol, 1.25 Äq.) und DMAP (0.007 g, 0.053 mmol, 0.1 Äq.) hinzugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (15 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase weiter mit DCM (2 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden über über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Tosylindol **221e** (0.100 g, 0.293 mmol, 55%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp: 100-101 °C. **DC** [PE/EA (5:1)]: R_f = 0.69. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73-7.70 (m, 2H, C(6')H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C(7)H), 7.25-7.17 (m, 4H, C(4)H, C(6)H, C(7')H), 6.91 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, C(5)H), 5.70 (dd, J = 17.4 Hz, J = 10.8 Hz, 1H, C(2')H), 4.98 (dd, J = 10.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, C(3')H₂(*cis*)), 4.93 (dd, J = 17.4 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(3')H₂(*trans*)), 3.85 (dd, J = 10.6 Hz, J = 4.4 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.70 (dd, J = 10.6 Hz, J = 9.8 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.05 (dd, J = 9.7 Hz, J = 4.3 Hz, 1H, C(3)H), 2.37 (s, 3H, C(9')H₃), 0.94 (s, 3H, C(4')H₃), 0.89 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 145.8 (1C, C(2')HCH₂), 144.0 (1C, C(8')), 142.8 (1C, C(7a)NH), 133.9 (1C, C(5')), 131.7 (1C, C(3a)), 129.6 (2C, C(7')H), 128.2 (1C, C(6)H), 127.4 (2C, C(6')H), 126.6 (1C, C(4)H), 122.5 (1C, C(5)H), 113.6 (1C, C(7)H), 112.6 (1C, C(3')H₂), 52.3 (1C, C(2)H₂), 48.8 (1C, C(3)H), 40.5 (1C, C(1')CH₃), 23.8 (1C, C(4')H₃), 23.4 (1C, C(4')H₃), 21.5 (1C, C(9')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3085 cm⁻¹ (w), 3063 (w), 3036 (w), 2968 (m), 2926 (w), 2870 (w), 1596 (m), 1480 (m), 1456 (m), 1345 (m), 1305 (m), 1292 (m), 1246 (m), 1223 (w), 1157 (m), 1103 (m), 1089 (m), 1047 (m), 1027 (m), 1006 (m), 963 (m), 920 (m), 872 (w), 812 (m), 759 (m), 738 (m), 705 (m), 680 (m), 668 (m), 652 (m), 581 (m), 539 (s). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 264 nm (3.83). **HRESIMS**: ber. für C₂₀H₂₃NO₂SN⁺ [M+Na]⁺ 364.13417; gef. 364.13424.

4.2.3.5 Ethyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)indolin-1-carboxylat (221b)

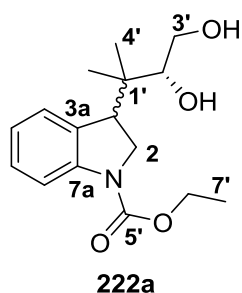


Indolin **220** (0.100 g, 0.534 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in CHCl₃ (5 mL) gelöst. Anschließend wurden aq. NaOH-Lsg. (297 μ L, 0.594 mmol, 2 N, 1.1 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (54 μ L, 0.593 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf RT gebracht und für 5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase weiter mit DCM (3 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden über über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Ethylcarbamat **221b** (0.126 g, 0.486 mmol, 91%) wurde als blassgelbes, erstarrtes Öl erhalten. Die Verbindung zeigte im NMR einen doppelten Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~2:1 in CDCl₃).

DC [PE/EA (5:1)]: R_f = 0.72. $[\alpha]_D^{27}$ = -3.5 (c = 1.30, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 7.87 (br s, 1H, C(7)H), 7.27-7.25 (m, 1H, C(4)H), 7.20 (ap. t, J = 7.6 Hz,

^1H , C(6) H), 6.93 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5) H), 5.77 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, C(2') H), 5.04 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(3') H_2 (cis)), 4.99 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(3') H_2 (trans)), 4.27 (br s, 2H, C(6') H_2), 3.89-3.84 (m, 2H, C(2) H_2), 3.14 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(3) H), 1.35 (br s, 3H, C(7') H_3), 1.04 (s, 3H, C(4') H_3), 0.97 (s, 3H, C(4') H_3). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): $\delta = 153.0$ (1C, C(5')), 146.0 (1C, C(2') HCH_2), 143.6 (1C, C(7a)NH), 131.5 (1C, C(3a)), 128.0 (1C, C(6)H), 126.2 (1C, C(4)H), 121.8 (1C, C(5)H), 114.6 (1C, C(7)H), 112.5 (1C, C(3') H_2), 61.2 (1C, C(6') H_2), 50.4 (1C, C(2) H_2), 48.8 (1C, C(3)H), 40.6 (1C, C(1') CH_3), 23.9 (1C, C(4') H_3), 23.5 (1C, C(4') H_3), 14.7 (1C, C(7') H_3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): $\delta = 7.48$ (br s, 1H, C(7)H), 7.27-7.25 (m, 1H, C(4)H), 7.20 (ap. t, $J = 7.6$ Hz, 1H, C(6)H), 6.93 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)H), 5.77 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, C(2')H), 5.04 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(3') H_2 (cis)), 4.99 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(3') H_2 (trans)), 4.27 (br s, 2H, C(6') H_2), 3.89-3.84 (m, 2H, C(2) H_2), 3.14 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(3)H), 1.35 (br s, 3H, C(7') H_3), 1.04 (s, 3H, C(4') H_3), 0.97 (s, 3H, C(4') H_3). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): $\delta = 153.6$ (1C, C(5')), 146.0 (1C, C(2') HCH_2), 142.5 (1C, C(7a)NH), 132.4 (1C, C(3a)), 128.0 (1C, C(6)H), 126.6 (1C, C(4)H), 121.8 (1C, C(5)H), 114.7 (1C, C(7)H), 112.5 (1C, C(3') H_2), 62.0 (1C, C(6') H_2), 50.8 (1C, C(2) H_2), 48.3 (1C, C(3)H), 40.6 (1C, C(1') CH_3), 23.9 (1C, C(4') H_3), 23.5 (1C, C(4') H_3), 14.7 (1C, C(7') H_3). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3081$ cm^{-1} (w), 3046 (w), 2967 (m), 2933 (w), 2909 (w), 1705 (s), 1599 (m), 1485 (s), 1462 (m), 1406 (s), 1382 (m), 1332 (m), 1314 (m), 1292 (m), 1220 (m), 1172 (m), 1141 (m), 1095 (m), 1057 (s), 1027 (m), 1005 (m), 915 (m), 870 (w), 752 (s), 680 (w), 597 (m). UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 285 nm (3.41), 248 (4.18). HRESIMS: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 282.14645; gef. 282.14654.

4.2.3.6 Ethyl-3-((*R*)-3,4-dihydroxy-2-methylbutan-2-yl)indolin-1-carboxylat (222a)



K_2CO_3 (0.185 g, 1.341 mmol, 3.0 Äq.), $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (0.448 g, 1.360 mmol, 3.05 Äq.) und $(\text{DHQD})_2\text{PYR}$ (0.008 g, 0.009 mmol, 2 mol%) wurden bei RT zu einem Gemisch aus *tert*-Butanol (10 mL) und Wasser (10 mL) gegeben. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und Indolin **221b** (0.116 g, 0.447 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in *tert*-Butanol (2 mL) zugegeben. Zuletzt wurde $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (0.33 mg, 0.894 μmol , 0.2 mol%) in Wasser (2 mL) zugegeben und das Gemisch anschließend für 16 h bei 0 °C und weitere 48 h bei RT gerührt. Dann wurde Na_2SO_3 (0.564 g, 4.472 mmol, 10.0 Äq.) in einer Portion zugegeben und für 1.5 h bei RT weitergerührt. Nach Hinzufügen von TBME (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase weiter mit TBME (2 x 15 mL) extrahiert. Die VOP wurden über über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (1:1)] aufgereinigt. Diol **222a** wurde als gelbes, erstarrtes Öl erhalten. Es ließen sich zwei Sätze von Diastereomeren, die aus jeweils zwei Enantiomeren bestanden, trennen (1. Satz: 54 mg, 2. Satz: 62 mg). Die Gesamtausbeute betrug 116 mg (0.396 mmol, 88%). Alle Fraktionen wurden für die nächste Stufe zusammengeführt und eingesetzt.

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.31 \mid 0.18$. $[\alpha]_D^{25} = +34.3$ (Diastereomerenpaar 1 (D1), $c = 0.35$, CHCl_3). $[\alpha]_D^{25} = -91.3$ (Diastereomerenpaar 2 (D2), $c = 0.46$, CHCl_3).

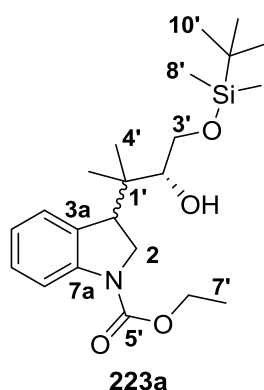
D1 (Rotamerenverhältnis in CDCl₃ 2:1)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 7.89 (br s, 1H, C(7)H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H, C(4)H), 7.23-7.21 (m, 1H, C(6)H), 6.96 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 4.36-4.22 (m, 2H, C(6')H₂), 4.13-4.01 (m, 1H, C(2)H₂), 3.90 (dd, J = 11.3 Hz, J = 10.2 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.77-3.72 (m, 2H, C(2')H, C(3')H₂), 3.59-3.55 (m, 1H, C(3')H₂), 3.46 (dd, J = 9.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, C(3)H), 2.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H, OH), 1.80-1.78 (m, 1H, OH), 1.36 (br s, 3H, C(7')H₃), 0.97 (s, 3H, C(4')H₃), 0.70 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 153.0 (1C, C(5')), 143.5 (1C, C(7a)NH), 131.1 (1C, C(3a)), 128.1 (1C, C(6)H), 126.9 (1C, C(4)H), 122.1 (1C, C(5)H), 114.7 (1C, C(7)H), 74.9 (1C, C(2')H), 63.4 (1C, C(3')H₂), 61.3 (1C, C(6')H₂), 49.7 (1C, C(2)H₂), 45.8 (1C, C(3)H), 39.7 (1C, C(1')CH₃), 19.7 (1C, C(4')H₃), 18.8 (1C, C(4')H₃), 14.7 (1C, C(7')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 7.51 (br s, 1H, C(7)H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H, C(4)H), 7.23-7.21 (m, 1H, C(6)H), 6.96 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 4.36-4.22 (m, 2H, C(6')H₂), 4.13-4.01 (m, 1H, C(2)H₂), 3.90 (dd, J = 11.3 Hz, J = 10.2 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.77-3.72 (m, 2H, C(2')H, C(3')H₂), 3.59-3.55 (m, 1H, C(3')H₂), 3.46 (dd, J = 9.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, C(3)H), 2.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H, OH), 1.80-1.78 (m, 1H, OH), 1.36 (br s, 3H, C(7')H₃), 0.97 (s, 3H, C(4')H₃), 0.70 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 153.6 (1C, C(5')), 142.4 (1C, C(7a)NH), 132.0 (1C, C(3a)), 128.1 (1C, C(6)H), 127.3 (1C, C(4)H), 122.1 (1C, C(5)H), 114.7 (1C, C(7)H), 74.9 (1C, C(2')H), 63.4 (1C, C(3')H₂), 62.0 (1C, C(6')H₂), 50.1 (1C, C(2)H₂), 45.1 (1C, C(3)H), 39.7 (1C, C(1')CH₃), 19.7 (1C, C(4')H₃), 18.8 (1C, C(4')H₃), 14.7 (1C, C(7')H₃).

D2 (Rotamerenverhältnis in CDCl₃ 10:1, nur Hauptrotamer angegeben)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 7.89 (br s, 1H, C(7)H), 7.23-7.21 (m, 2H, C(4)H, C(6)H), 6.96 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 4.28 (br s, 2H, C(6')H₂), 4.22 (d, J = 10.8 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.89 (dd, J = 11.7 Hz, J = 9.8 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H, C(3')H₂), 3.67 (d, J = 10.8 Hz, 1H, C(2')H), 3.59 (t, J = 9.9 Hz, 1H, C(3')H₂), 3.42 (dd, J = 9.7 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, C(3)H), 2.46 (br s, 1H, OH), 1.96 (br s, 1H, OH), 1.36 (br t, J = 6.4 Hz, 3H, C(7')H₃), 1.01 (s, 3H, C(4')H₃), 0.76 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 153.3 (1C, C(5')), 143.6 (1C, C(7a)NH), 131.6 (1C, C(3a)), 128.1 (1C, C(6)H), 126.6 (1C, C(4)H), 122.0 (1C, C(5)H), 114.9 (1C, C(7)H), 76.3 (1C, C(2')H), 63.3 (1C, C(3')H₂), 61.5 (1C, C(6')H₂), 50.0 (1C, C(2)H₂), 46.4 (1C, C(3)H), 39.7 (1C, C(1')CH₃), 20.3 (1C, C(4')H₃), 19.6 (1C, C(4')H₃), 14.7 (1C, C(7')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3413 cm⁻¹ (m, br), 2968 (m), 2938 (w), 1679 (m), 1599 (w), 1487 (m), 1462 (m), 1412 (m), 1384 (m), 1336 (m), 1316 (m), 1294 (m), 1261 (w), 1230 (m), 1172 (w), 1144 (m), 1088 (m), 1057 (m), 1030 (m), 949 (w), 893 (w), 869 (w), 804 (w), 755 (m), 597 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.33), 285 (3.37), 248 (4.16). **HRESIMS**: ber. für C₁₆H₂₃NO₄Na [M+Na]⁺ 316.15193; gef. 316.15198.

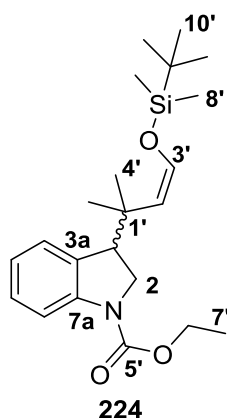
4.2.3.7 Ethyl-3-((*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-methylbutan-2-yl)indolin-1-carboxylat (**223a**)



Bei RT wurden Diol **222a** (0.116 g, 0.396 mmol, 1.0 Äq.) und NEt₃ (121 µL, 0.871 mmol, 2.2 Äq.) in DCM (15 mL) gelöst. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und DMAP (0.004 g, 0.032 mmol, 8 mol%) sowie TBSCl (0.131 g, 0.871 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 48 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (15 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase weiter mit DCM (2 x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] aufgereinigt. Das mono-TBS-geschützte Diol **223a** (0.119 g, 0.292 mmol, 74%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten. Die Diastereomere wurden nicht erneut getrennt und somit ein vierfacher Signalsatz im NMR erhalten (2 Diastereomerenpaare à 2 Rotamere).

DC [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.51$. $[\alpha]_D^{25} = -1.0$ ($c = 1.57$, CHCl₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Isomerengemisch): $\delta = 7.89$ (br s, 1H, C(7)H), 7.50 (br s, 1H, C(7)H), 7.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, C(4)H), 7.23-7.20 (m, 2H, C(4)H, C(6)H), 6.97 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)H), 6.94 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)H), 4.36-4.05 (m, 3H, C(2)H₂, C(6')H₂), 3.91-3.86 (m, 1H, C(2)H₂), 3.72 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(3')H₂), 3.68-3.66 (m, 1H, C(3')H₂), 3.66-3.62 (m, 1H, C(2')H), 3.56-3.47 (m, 2H, C(3)H, C(3')H₂), 2.79 (br s, 1H, OH), 2.67 (br s, 1H, OH), 1.35 (br s, 3H, C(7')H₃), 1.02 (s, 3H, C(4')H₃), 0.96 (s, 3H, C(4')H₃), 0.91 (s, 9H, C(10')H₃), 0.91 (s, 9H, C(10')H₃), 0.69 (s, 3H, C(4')H₃), 0.64 (s, 3H, C(4')H₃), 0.10 (s, 3H, C(8')H₃), 0.09 (s, 3H, C(8')H₃), 0.08 (s, 3H, C(8')H₃), 0.07 (s, 3H, C(8')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Isomerengemisch): $\delta = 153.5$ (1C, C(5')), 153.0 (1C, C(5')), 143.9 (1C, C(7a)NH), 143.5 (1C, C(7a)NH), 142.8 (1C, C(7a)NH), 142.4 (1C, C(7a)NH), 132.6 (1C, C(3a)), 132.2 (1C, C(3a)), 131.7 (1C, C(3a)), 131.3 (1C, C(3a)), 127.9 (1C, C(6)H), 127.0 (1C, C(4)H), 126.5 (1C, C(4)H), 122.1 (1C, C(5)H), 121.8 (1C, C(5)H), 114.7 (1C, C(7)H), 114.5 (1C, C(7)H), 75.5 (1C, C(2')H), 74.0 (1C, C(2')H), 63.7 (1C, C(3')H₂), 63.5 (1C, C(3')H₂), 62.0 (1C, C(6')H₂), 61.2 (1C, C(6')H₂), 50.2 (1C, C(2)H₂), 49.8 (1C, C(2)H₂), 46.2 (1C, C(3)H), 45.6 (1C, C(3)H), 45.6 (1C, C(3)H), 44.9 (1C, C(3)H), 39.4 (1C, C(1')CH₃), 39.4 (1C, C(1')CH₃), 25.9 (3C, C(10')H₃), 25.6 (3C, C(10')H₃), 20.4 (1C, C(4')H₃), 19.7 (1C, C(4')H₃), 19.0 (1C, C(4')H₃), 18.3 (1C, C(4')H₃), 18.3 (1C, C(9')), 18.0 (1C, C(9')), 14.7 (1C, C(7')H₃), -3.6 (1C, C(8')H₃), -5.3 (1C, C(8')H₃), -5.4 (1C, C(8')H₃), -5.4 (1C, C(8')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3505$ cm⁻¹ (w, br), 2954 (m), 2931 (m), 2885 (m), 2857 (m), 1708 (m), 1600 (w), 1487 (m), 1463 (m), 1408 (m), 1384 (m), 1334 (m), 1315 (m), 1295 (m), 1254 (m), 1231 (m), 1173 (w), 1142 (m), 1103 (m), 1057 (m), 1005 (m), 938 (w), 901 (w), 835 (s), 777 (m), 752 (s), 707 (m), 666 (m), 598 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 285 nm (3.41), 248 (4.18). **HRESIMS**: ber. für C₂₂H₃₇NO₄SiNa [M+Na]⁺ 430.23841; gef. 430.23873.

4.2.3.8 (Z)-Ethyl-3-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-3-en-2-yl)indolin-1-carboxylat (**224**)



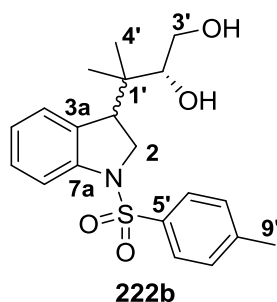
Das TBS-geschützte Diol **223a** (0.091 g, 0.223 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (10 mL) gelöst. PPh_3 (0.135 g, 0.513 mmol, 2.3 Äq.) und DEAD (0.23 mL, 0.491 mmol, 40% in Toluol, 2.2 Äq.) wurden hinzugegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von DPPA (111 μL , 0.513 mmol, 2.3 Äq.) wurde das Gemisch langsam auf RT gebracht und insgesamt 46 h gerührt. Da auf der DC kein vollständiger Umsatz zu erkennen war, wurden weiteres PPh_3 (0.135 g, 0.513 mmol, 2.3 Äq.), DEAD (0.23 mL, 0.491 mmol, 40% in Toluol, 2.2 Äq.) und DPPA (111 μL , 0.513 mmol, 2.3 Äq.) hinzugegeben und erneut für 48 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (15 mL) beendet und TBME (30 mL) wurde hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die

wässrige Phase weiter mit TBME (2 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit H_2O (20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] aufgereinigt. Der Alkenylsilylether **224** (0.049 g, 0.126 mmol, 56%) wurde als farbloses Öl und als Isomerengemisch erhalten. Das *cis*-Isomer war das Hauptprodukt, allerdings entstand ebenso das *trans*-Isomer (Verhältnis ~2:1), sodass mit dem gleichzeitigen Auftreten von Rotameren in CDCl_3 ein komplexer NMR-Signalsatz erhalten wurde.

DC [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.72$. $[\alpha]_D^{29} = +9.4$ ($c = 0.80$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , *cis*-Isomer, Hauptprodukt): $\delta = 7.88$ (br s, 1H, C(7)*H*), 7.48 (br s, 1H, C(7)*H*), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.23-7.16 (m, 1H, C(6)*H*), 6.92 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, C(3')*H(cis)*), 4.34-4.22 (m, 3H, C(6')*H*₂, C(2')*H(cis)*), 4.03-3.84 (m, 2H, C(2)*H*₂), 3.63-3.58 (m, 1H, C(3)*H*), 1.43-1.29 (m, 3H, C(7')*H*₃), 1.14 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.03 (s, 3H, C(4')*H*₃), 0.92 (s, 9H, C(10')*H*₃), 0.14 (s, 6H, C(8')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , *cis*-Isomer, Hauptprodukt): $\delta = 153.1$ (1C, C(5')), 143.7 (1C, C(7a)NH), 138.4 (1C, C(3')H), 132.5 (1C, C(3a)), 127.7 (1C, C(6)H), 126.2 (1C, C(4)H), 126.1 (1C, C(4)H), 121.8 (1C, C(5)H), 116.4 (1C, C(2')H), 114.5 (1C, C(7)H), 114.4 (1C, C(7)H), 61.9 (1C, C(6')H₂), 61.2 (1C, C(6')H₂), 51.1 (1C, C(2)H₂), 48.4 (1C, C(3)H), 47.6 (1C, C(3)H), 38.5 (1C, C(1')CH₃), 25.7 (1C, C(4')H₃), 25.6 (3C, C(10')H₃), 24.8 (1C, C(4')H₃), 18.1 (1C, C(9')), 14.7 (1C, C(7')H₃), -5.4 (1C, C(8')H₃), -5.4 (1C, C(8')H₃). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , *trans*-Isomer, Nebenprodukt): $\delta = 7.88$ (br s, 1H, C(7)*H*), 7.48 (br s, 1H, C(7)*H*), 7.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.23-7.16 (m, 1H, C(6)*H*), 6.92 (ddd, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, C(3')*H(trans)*), 4.96 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, C(2')*H(trans)*), 4.34-4.22 (m, 2H, C(6')*H*₂), 4.03-3.84 (m, 2H, C(2)*H*₂), 3.09-3.06 (m, 1H, C(3)*H*), 1.43-1.29 (m, 3H, C(7')*H*₃), 1.14 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.03 (s, 3H, C(4')*H*₃), 0.91 (s, 9H, C(10')*H*₃), 0.11 (s, 6H, C(8')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , *trans*-Isomer, Nebenprodukt): $\delta = 153.6$ (1C, C(5')), 142.6 (1C, C(7a)NH), 139.9 (1C, C(3')H), 131.7 (1C, C(3a)), 128.0 (1C, C(6)H), 126.5 (1C, C(4)H), 126.2 (1C, C(4)H), 121.7 (1C, C(5)H), 119.7 (1C, C(2')H), 114.5 (1C, C(7)H), 114.4 (1C, C(7)H), 61.9 (1C, C(6')H₂), 61.2 (1C, C(6')H₂), 51.4 (1C, C(2)H₂), 50.6 (1C, C(2)H₂), 49.7 (1C, C(3)H), 49.3 (1C, C(3)H), 37.9 (1C, C(1')CH₃), 25.7 (2C, C(4')H₃, C(10')H₃), 24.8 (1C, C(4')H₃), 18.4 (1C, C(9')), 14.7 (1C, C(7')H₃), -5.2 (1C,

C(8')H₃), -5.2 (1C, C(8')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956 cm⁻¹ (m), 2930 (m), 2898 (m), 2858 (m), 1710 (m), 1652 (m), 1600 (w), 1486 (m), 1463 (m), 1406 (m), 1383 (m), 1333 (m), 1314 (m), 1293 (m), 1256 (m), 1221 (m), 1172 (m), 1141 (m), 1091 (m), 1058 (m), 1007 (m), 936 (m), 835 (s), 780 (m), 751 (s), 698 (m), 681 (m), 635 (w), 598 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.33), 286 (3.40), 248 (4.15). **HRESIMS**: ber. für C₂₂H₃₅NO₃SiNa [M+Na]⁺ 412.22784; gef. 412.22815.

4.2.3.9 (2R)-3-Methyl-3-(1-tosylindolin-3-yl)butan-1,2-diol (**222b**)

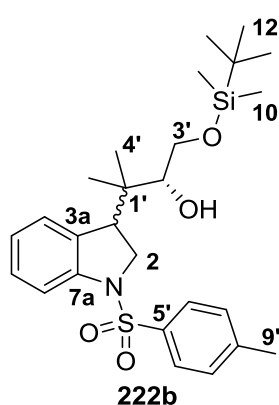


K₂CO₃ (0.104 g, 0.756 mmol, 3.0 Äq.), K₃[Fe(CN)₆] (0.253 g, 0.768 mmol, 3.05 Äq.) und (DHQD)₂PYR (0.005 g, 0.005 mmol, 2 mol%) wurden bei RT zu einem Gemisch aus *t*-BuOH (5 mL) und H₂O (5 mL) gegeben. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und das Tosylindolin **221e** (0.086 g, 0.252 mmol, 1.0 Äq.) in *t*-BuOH (5 mL) wurde zugetropft. Nach Zugabe von K₂OsO₄ · 2 H₂O (0.19 mg, 0.504 µmol, 0.2 mol%) in H₂O (5 mL) wurde für 20 h bei 0 °C und für 48 h bei RT gerührt. Dann wurde Na₂SO₃ (0.317 g, 2.519 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch 1.5 h bei RT gerührt. TBME (25 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase weiter mit TBME (2 x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (1:1)] aufgereinigt. Diol **222b** (0.070 g, 0.186 mmol, 74%) wurde als farbloser Schaum (*dr* ~1:1) erhalten.

DC [PE/EA (1:1)]: *R*_f = 0.27 (Diastereomerenmischung). $[\alpha]_D^{25}$ = +4.0 (*c* = 0.88, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, erstes Diastereomerenpaar): δ = 7.74-7.71 (m, 2H, C(6')H), 7.67-7.63 (m, 1H, C(7)H), 7.32-7.30 (m, 1H, C(4)H), 7.25-7.19 (m, 3H, C(6)H, C(7')H), 6.94 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 4.03 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.74-3.70 (m, 1H, C(3')H₂), 3.65-3.57 (m, 2H, C(2)H₂, C(2')H), 3.52 (dd, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, C(3')H₂), 3.38 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H, C(3)H), 2.43 (br s, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, C(9')H₃), 1.88 or 1.70 (br s, 1H, OH), 0.93 (s, 3H, C(4')H₃), 0.68 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, erstes Diastereomerenpaar): δ = 144.2 (1C, C(8')), 142.7 (1C, C(7a)NH), 133.4 (1C, C(5')), 131.4 (1C, C(3a)), 129.7 (2C, C(7')H), 128.2 (1C, C(6)H), 127.4 (2C, C(6')H), 127.4 (1C, C(4)H), 122.7 (1C, C(5)H), 113.6 (1C, C(7)H), 74.9 (1C, C(2')H), 63.3 (1C, C(3')H₂), 51.7 (1C, C(2)H₂), 45.8 (1C, C(3)H), 39.7 (1C, C(1')CH₃), 21.5 (1C, C(9')H₃), 19.8 (1C, C(4')H₃), 18.8 (1C, C(4')H₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, zweites Diastereomerenpaar): δ = 7.74-7.71 (m, 2H, C(6')H), 7.67-7.63 (m, 1H, C(7)H), 7.25-7.19 (m, 3H, C(6)H, C(7')H), 7.15-7.13 (m, 1H, C(4)H), 6.94 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 4.19 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, C(2)H₂), 3.74-3.70 (m, 1H, C(3')H₂), 3.65-3.57 (m, 2H, C(2)H₂, C(2')H), 3.54 (dd, *J* = 9.7 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H, C(3')H₂), 3.29 (dd, *J* = 9.6 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, C(3)H), 2.49 (br s, 1H, OH), 2.37 (s, 3H, C(9')H₃), 1.88 or 1.70 (br s, 1H, OH), 0.98 (s, 3H, C(4')H₃), 0.73 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, zweites Diastereomerenpaar): δ = 144.1 (1C, C(8')), 143.0 (1C, C(7a)NH), 133.5 (1C, C(5')), 131.6 (1C, C(3a)), 129.7 (2C, C(7')H), 128.3 (1C, C(6)H), 127.5 (2C, C(6')H), 126.9 (1C, C(4)H), 122.7 (1C, C(5)H), 113.4 (1C, C(7)H), 76.1 (1C, C(2')H), 63.1 (1C, C(3')H₂), 52.1 (1C, C(2)H₂), 46.9 (1C, C(3)H), 39.6 (1C, C(1')CH₃), 21.5 (1C, C(9')H₃), 20.5 (1C, C(4')H₃), 20.0 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3395 cm⁻¹ (w, br), 2964 (m), 2929 (m), 2879 (w), 1732 (w), 1598 (m), 1478 (m), 1459 (m), 1348 (m), 1245 (m), 1159 (s), 1108 (m), 1090 (m), 1037 (m), 966 (m), 813 (m), 754 (m), 706 (m), 677 (m), 654 (m), 607 (m), 576 (s), 541 (s). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 262 nm (3.78). **HRESIMS**: ber. für C₂₀H₂₅NO₄SiNa [M+Na]⁺ 398.13965; gef. 398.13708.

4.2.3.10 (2R)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-3-(1-tosylindolin-3-yl)butan-2-ol (**223b**)



Diol **222b** (0.057 g, 0.152 mmol, 1.0 Äq.) und NEt₃ (46 µL, 0.334 mmol, 2.2 Äq.) wurden bei RT in DCM (10 mL) gelöst. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und DMAP (0.004 g, 0.030 mmol, 8 mol%) sowie TBSCl (0.050 g, 0.334 mmol, 2.2 Äq.) wurden hinzugegeben. Die Reaktion wurde 50 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) beendet. DCM (10 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase weiter mit DCM (2 x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] aufgereinigt. Das mono-TBS-geschützte Diol **223b** (0.018 g, 0.037 mmol, 24%) wurde als farbloses, viskoses Öl und als Mischung zweier Diastereomerenpaare (*dr* ~ 1.25:1) erhalten.

DC [PE/EA (10:1)]: R_f = 0.28. $[\alpha]_D^{24}$ = -7.9 (c = 1.55, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomere): δ = 7.75-7.71 (m, 2H, C(6')H), 7.65-7.63 (m, 1H, C(7')H), 7.35-7.33 (m, 1H, C(4')H), 7.25-7.18 (m, 3H, C(6')H, C(7')H), 6.95 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5')H), 4.04 (dd, J = 10.5 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, C(2')H₂), 3.70 (dd, J = 9.4 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, C(3')H₂), 3.66-3.48 (m, 3H, C(2')H₂, C(2')H, C(3')H₂), 3.43 (dd, J = 7.3 Hz, J = 2.8 Hz, 1H, C(3')H), 2.72 (br s, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, C(9')H₃), 0.92 (s, 3H, C(4')H₃), 0.90 (s, 9H, C(12')H₃), 0.62 (s, 3H, C(4')H₃), 0.07 (s, 3H, C(10')H₃), 0.06 (s, 3H, C(10')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomere): δ = 144.0 (1C, C(8')), 142.7 (1C, C(7a)NH), 133.6 (1C, C(5')), 131.5 (1C, C(3a)), 129.6 (2C, C(7')H), 128.1 (1C, C(6')H), 127.6 (1C, C(4')H), 127.4 (2C, C(6')H), 122.6 (1C, C(5')H), 113.3 (1C, C(7')H), 74.0 (1C, C(2')H), 63.6 (1C, C(3')H₂), 51.8 (1C, C(2')H₂), 45.7 (1C, C(3')H), 39.4 (1C, C(1')CH₃), 25.9 (3C, C(12')H₃), 21.5 (1C, C(9')H₃), 19.8 (1C, C(4')H₃), 18.3 (1C, C(4')H₃), 18.2 (1C, C(11')), -5.4 (2C, C(10')H₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomere): δ = 7.75-7.71 (m, 2H, C(6')H), 7.66-7.64 (m, 1H, C(7')H), 7.25-7.18 (m, 3H, C(6')H, C(7')H), 7.15-7.13 (m, 1H, C(4')H), 6.93 (ddd, J = 8.6 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5')H), 4.14 (dd, J = 10.6 Hz, J = 3.5 Hz, 1H, C(2')H₂), 3.66-3.48 (m, 4H, C(2')H₂, C(2')H, C(3')H₂), 3.40 (dd, J = 6.7 Hz, J = 3.3 Hz, 1H, C(3')H), 2.63 (br s, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, C(9')H₃), 0.95 (s, 3H, C(4')H₃), 0.92 (s, 9H, C(12')H₃), 0.64 (s, 3H, C(4')H₃), 0.09 (s, 3H, C(10')H₃), 0.09 (s, 3H, C(10')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomere): δ = 144.0 (1C, C(8')), 143.1 (1C, C(7a)NH), 133.7 (1C, C(5')), 131.9 (1C, C(3a)), 129.6 (2C, C(7')H), 128.1 (1C, C(6')H), 127.5 (2C, C(6')H), 127.0 (1C, C(4')H), 122.4 (1C, C(5')H), 113.5 (1C, C(7')H), 75.6 (1C, C(2')H), 63.5 (1C, C(3')H₂), 51.8 (1C, C(2')H₂), 46.0 (1C, C(3')H), 39.3 (1C, C(1')CH₃), 25.9 (3C, C(12')H₃), 21.5 (1C, C(9')H₃), 20.4 (1C, C(4')H₃), 18.8 (1C, C(4')H₃), 18.2 (1C, C(11')), -5.3 (1C, C(10')H₃), -5.3 (1C, C(10')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3395 cm⁻¹

(w, br), 2953 (m), 2929 (m), 2883 (m), 2856 (m), 1598 (m), 1477 (m), 1460 (m), 1394 (w), 1350 (m), 1247 (m), 1162 (s), 1107 (m), 1089 (m), 1045 (m), 966 (m), 862 (m), 835 (m), 813 (m), 754 (m), 705 (m), 676 (m), 653 (m), 577 (s), 544 (s). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 263 nm (3.82). **HRESIMS**: ber. für C₂₆H₃₉NO₄SSiNa [M+Na]⁺ 512.22613; gef. 512.22618.

4.2.4 Synthesen zu Kapitel 3.1.4 und 3.2

4.2.4.1 Allgemeine Vorschrift zur Organokatalyse mit Azodicarboxylaten

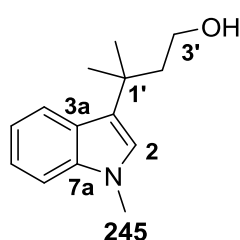
Unter Schlenk-Bedingungen wurde Aldehyd **244** (1.0 Äq.) bei RT in trockenem DCM (20-50 mL/mmol) gelöst. Das Azodicarboxylat (Dibenzylazodicarboxylat (DBAD) oder Di-*tert*-butylazodicarboxylat (DTBAD), 1.4 Äq.) sowie der Katalysator ((*R*)- oder (*S*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (**240**), 20-50 mol%) wurden hinzugefügt und das Gemisch für die angegebene Reaktionszeit bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (50 mL/mmol) und 30 min Rühren bei RT beendet. DCM (50 mL/mmol) wurde hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit DCM (2x 50 mL/mmol) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene rohe Hydrazinoaldehyd wurde direkt entweder reduktiv zum Alkohol oder oxidativ zum Methylester umgesetzt.

Umsetzung zum Alkohol: Der Hydrazinoaldehyd wurde in MeOH (25 mL/mmol) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und NaBH₄ (1.3 Äq.) zugegeben. Nach Umsetzung in der genannten Zeit wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL/mmol) beendet, EtOAc (20-50 mL/mmol) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (2x 20-50 mL/mmol) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH₄Cl-Lsg. (15-40 mL/mmol) und ges. NaCl-Lsg. (10-30 mL/mmol) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung (Säulenchromatographie oder Umkristallisieren aus EtOAc) wurden die Hydrazinoalkohole erhalten.

Umsetzung zum Methylester: s. entsprechende Vorschriften.

Die in diesem Kapitel gezeigten Verbindungen **57**, **250**, **258** und **273** wurden jeweils auch in der (*R*)-Form dargestellt. Die analytischen Daten waren identisch zu den (*S*)-Verbindungen; abweichende Drehwerte sind angegeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird in den experimentellen Vorschriften stets die im Naturstoff **9** vorkommende (*S*)-Form abgebildet.

4.2.4.2 3-Methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-1-ol (**245**)

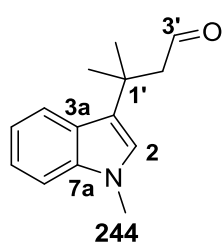


Tert-Prenylindol **186** (6.641 g, 33.323 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen bei RT in entgastem THF (250 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. 9-BBN (133.3 mL, 66.647 mmol, 0.5 M in THF, 2.0 Äq.) wurde zugegeben, die Kühlung entfernt und für 15 h bei RT gerührt, bis die DC vollständigen Umsatz zeigte. Dann wurde auf 0 °C gekühlt und in schneller Folge EtOH (35 mL), aq. NaOH (39.99 mL, 79.976 mmol, 2 N, 2.4 Äq.) und H₂O₂ (40 mL, 30% in H₂O) zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Dann wurde TBME (400 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3x 100 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (125 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (3:1)] wurde Alkohol **245** (6.706 g, 30.859 mmol, 93%) als blassgelbes Öl erhalten.

DC [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.31$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.79$ (ap. dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.30-7.28 (m, 1H, C(7)*H*), 7.21 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.08 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.78 (s, 1H, C(2)*H*), 3.73 (s, 3H, NCH_3), 3.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(3')*H*₂), 2.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(2')*H*₂), 1.45 (s, 6H, C(4')*H*₃), 1.01 (br s, 1H, OH). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.9$ (1C, C(7a)N), 126.0 (1C, C(3a)CHCH), 125.3 (1C, C(2)*H*), 122.6 (1C, C(3)), 121.3 (1C, C(6)*H*), 121.2 (1C, C(4)*H*), 118.5 (1C, C(5)*H*), 109.4 (1C, C(7)*H*), 60.6 (1C, C(3')*H*₂), 45.0 (1C, C(2')*H*₂), 33.7 (1C, C(1')CH₃), 32.6 (1C, NCH_3), 29.4 (2C, CH₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3545$ cm^{-1} (w), 3355 (w, br), 3049 (w), 2958 (m), 2823 (w), 1614 (w), 1543 (w), 1483 (m), 1464 (m), 1423 (m), 1362 (m), 1329 (m), 1236 (m), 1152 (m), 1108 (m), 1053 (m), 1019 (m), 988 (m), 806 (w), 736 (s), 645 (w), 555 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 290 nm (3.70). **MS** (GC-EIMS, 70 eV): m/z (%) = 217 (22) [$\text{M}]^+$, 202 (9), 184 (2), 172 (100), 157 (13), 144 (7), 131 (9), 115 (7), 103 (1), 77 (2). **HREIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ [$\text{M}]^+$ 217.14612; gef. 217.14831.

4.2.4.3 3-Methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanal (**244**)



Alkohol **245** (1.050 g, 4.832 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DMSO (25 mL) gelöst. IBX (1.624 g, 5.798 mmol, 1.2 Äq.) wurde in einer Portion zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Dann wurde auf 0 °C gekühlt und H_2O (50 mL) zugegeben. Nach 10 Sekunden Rühren wurde der ausgefallene Feststoff rasch über eine Pore 4-Fritte abfiltriert und der Filterkuchen mit TBME (3x 20 mL) und H_2O (3x 20 mL) gewaschen. Die

Filtratphasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 50 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2x 25 mL) und ges. NaCl -Lsg. (2x 25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (3:1)] wurde Aldehyd **244** (0.914 g, 4.245 mmol, 88%) als blassgelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 39-40 °C. **DC** [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.80$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.51$ (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, C(3')HO), 7.78-7.76 (m, 1H, C(4)*H*), 7.32 (ap. dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.23 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.12 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.82 (s, 1H, C(2)*H*), 3.75 (s, 3H, NCH_3), 2.82 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, C(2')*H*₂), 1.56 (s, 6H, C(4')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.0$ (1C, C(3')HO), 138.0 (1C, C(7a)N), 125.7 (1C, C(3a)CHCH), 125.3 (1C, C(2)*H*), 121.5 (1C, C(6)*H*), 121.4 (1C, C(3)), 120.8 (1C, C(4)*H*), 118.8 (1C, C(5)*H*), 109.6 (1C, C(7)*H*), 54.8 (1C, C(2')*H*₂), 33.6 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NCH_3), 29.3 (2C, CH₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3053$ cm^{-1} (w), 2961 (m), 2876 (w), 2826 (w), 2733 (w), 1715 (m), 1613 (w), 1544 (w), 1476 (m), 1420 (w), 1368 (m), 1332 (m), 1289 (w), 1239 (m), 1146 (m), 1106 (m), 1048 (m), 1020 (m), 989 (w), 808 (w), 738 (s), 641 (w), 575 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 291 nm (3.71). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NONa}$ [$\text{M}+\text{Na}]^+$ 238.12024; gef. 238.12022.

4.2.4.4 *N*-Boc-Hydroxylamin und *N,O*-Di-Boc-Hydroxylamin

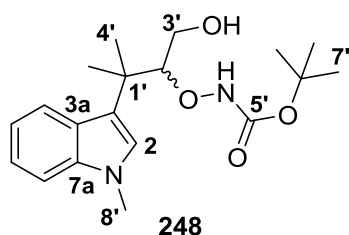
Bei 0 °C wurden Hydroxylamin-Hydrochlorid (5.000 g, 71.95 mmol, 1.0 Äq.) und Boc₂O (15.704 g, 71.95 mmol, 1.0 Äq.) in THF/H₂O (je 80 mL) gelöst. Festes NaHCO₃ (12.090 g, 143.91 mmol, 2.0 Äq.) wurde hinzugefügt und nach 2 h Rühren bei 0 °C das Gemisch mit EtOAc (100 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (50 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (80 mL), H₂O (100 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde BocNHOH (7.816 g, 58.70 mmol, 82%) als farbloser Feststoff erhalten. Wurden Hydroxylamin-Hydrochlorid und NaHCO₃ im Überschuss (2.5 bzw. 5.0 Äq.) eingesetzt und die Reaktionszeit auf 18 h verlängert, wurde nur das doppelt Boc-geschützte Hydroxylamin (BocNHOBoc) isoliert.

BocNHOH: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 und 6.95 (2x br s, NH, OH), 1.48 (s, 9H, CH₃).

HRESIMS: ber. für C₅H₁₁NO₃Na [M+Na]⁺ 156.06311; gef. 156.06296.

BocNHOBoc: **Schmp.:** 68-69 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (br s, NH), 1.53 (s, 9H, CH₃), 1.50 (s, 9H, CH₃). ¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 155.7 (1C, NHCOO), 153.6 (1C, OCOO), 85.4 (1C, C(CH₃)₃), 83.2 (1C, C(CH₃)₃), 28.0 (3C, CH₃), 27.6 (3C, CH₃). **HRESIMS:** ber. für C₁₀H₁₉NO₅Na [M+Na]⁺ 256.11554; gef. 256.11515.

4.2.4.5 *rac*-tert-Butyl-(1-hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)oxycarbamat (**248**)



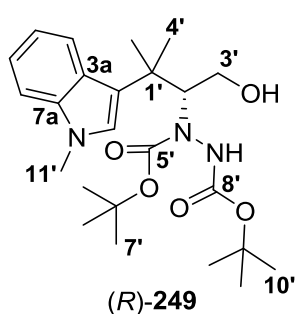
Bei RT wurden Aldehyd **244** (30.0 mg, 0.139 mmol, 1.0 Äq.) und *rac*-2-Tritylpyrrolidin (**237**, 4.4 mg, 0.014 mmol, 10 mol%) unter Schlenk-Bedingungen in DCM (4 mL) gelöst. Die Lösung wurden auf 0 °C gekühlt und frisch hergestelltes BocNHOH (0.056 g, 0.418 mmol, 3.0 Äq.) sowie aktiviertes MnO₂ (0.036 g, 0.418 mmol, 3.0 Äq.) wurden hinzugefügt. Nach 1 d Rühren bei 0 °C und 5 d Rühren bei RT wurde das Gemisch erneut auf 0 °C

gekühlt. MeOH (2 mL) und NaBH₄ (0.042 g, 1.115 mmol, 8.0 Äq.) wurden zugegeben und für 6 h gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) beendet wurde. Nach Zugabe von DCM (10 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit DCM (2x 5 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (1:1)] wurden das oxygenierte Produkt **248** (7.7 mg, 0.022 mmol, 16%) als gelbes, erstarrtes Öl sowie Alkohol **245** (24.7 mg, 0.115 mmol, 82%) erhalten.

DC [DCM/EA (30:1)]: *R*_f = 0.43. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.79-7.77 (m, 1H, C(4)H), 7.31-7.29 (m, 1H, C(7)H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, C(6)H), 7.15 (br s, 1H, NH), 7.09 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 6.84 (s, 1H, C(2)H), 4.24 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H, C(2')H), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.67 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H, C(3')H₂), 3.61 (dd, *J* = 12.2 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H, C(3')H₂), 1.50 (s, 3H, C(4')H₃), 1.43 (s, 3H, C(4')H₃), 1.43 (s, 9H, C(7')H₃). ¹³C-NMR (150.9 MHz, CDCl₃): δ = 158.3 (1C, C(5')), 137.7 (1C, C(7a)N), 126.0 (1C, C(2)H), 125.9 (1C, C(3a)CHCH), 121.4 (1C, C(6)H), 121.3 (1C, C(4)H),

120.8 (1C, C(3)), 118.9 (1C, C(5)H), 109.5 (1C, C(7)H), 97.5 (1C, C(2')H), 82.7 (1C, C(6')), 61.5 (1C, C(3')H₂), 38.3 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NCH₃), 28.1 (3C, C(7')H₃), 25.4 (1C, C(4')H₃), 24.4 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3311 cm⁻¹ (w, br), 3158 (w, br), 2970 (m), 2877 (m), 1707 (m), 1482 (m), 1463 (m), 1426 (m), 1367 (m), 1328 (m), 1289 (m), 1250 (m), 1156 (m), 1110 (m), 1044 (m), 994 (m), 958 (m), 922 (w), 835 (m), 740 (s), 642 (m), 563 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.75). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 371.19413; gef. 371.19424.

4.2.4.6 (*R*)-Di-*tert*-butyl-1-(1-hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat ((*R*)-**249**)

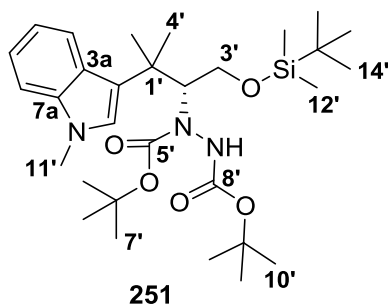


Der Hydrazinoalkohol **249** wurde nach der in 4.2.4 dargelegten allgemeinen Vorschrift mit Aldehyd **244** (15.0 mg, 0.070 mmol, 1.0 Äq.), DTBAD (1.4 Äq.) und (*S*)-**240** (50 mol%) dargestellt (Reaktionszeit für die organokatalysierte Umsetzung: 21 h, anschließende Reduktion mit NaBH₄). Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/TBME (1:1)] wurde Hydrazin **249** (28.8 mg, 0.064 mmol, 92%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Im NMR ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.5:1 in CDCl₃).

Schmp.: 215-216 °C. **DC** [PE/TBME (1:1)]: R_f = 0.53. $[\alpha]_D^{22}$ = +14.0 (c = 1.25, CHCl₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 7.89 (ap. d, J = 8.1 Hz, 1H, C(4)H), 7.28 (ap. d, J = 8.2 Hz, 1H, C(7)H), 7.20 (ddd, J = 8.2 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(6)H), 7.05 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, C(5)H), 6.76 (s, 1H, C(2)H), 6.10 (br s, 1H, NH), 4.89 (dd, J = 10.2 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, C(2')H), 4.40 (dd, J = 11.7 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, NC(11')H₃), 3.70-3.64 (m, 1H, C(3')H₂), 3.44 (ap. dt, J = 12.0 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, C(3')H₂), 1.51 (s, 9H, *t*Bu-CH₃), 1.48 (s, 9H, *t*Bu-CH₃), 1.43 (s, 3H, C(4')H₃), 1.42 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 158.6 (1C, C(8')), 156.4 (1C, C(5')), 137.8 (1C, C(7a)N), 125.8 (1C, C(3a)CHCH), 125.6 (1C, C(2)H), 121.9 (1C, C(3)), 121.4 (1C, C(6)H), 121.4 (1C, C(4)H), 118.4 (1C, C(5)H), 109.4 (1C, C(7)H), 82.6 (1C, C(CH₃)₃), 82.5 (1C, C(CH₃)₃), 66.3 (1C, C(2')H), 58.6 (1C, C(3')H₂), 38.3 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NC(11')H₃), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 26.8 (1C, C(4')H₃), 24.9 (1C, C(4')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 8.03 (ap. d, J = 8.1 Hz, 1H, C(4)H), 7.26 (ap. d, J = 8.1 Hz, 1H, C(7)H), 7.21-7.18 (m, 1H, C(6)H), 7.13 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(5)H), 6.79 (s, 1H, C(2)H), 6.09 (br s, 1H, NH), 5.10 (dd, J = 10.3 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, C(2')H), 4.16 (dd, J = 11.8 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, NC(11')H₃), 3.70-3.64 (m, 1H, C(3')H₂), 3.46 (ap. dt, J = 12.1 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, C(3')H₂), 1.48 (s, 9H, *t*Bu-CH₃), 1.44 (s, 9H, *t*Bu-CH₃), 1.43 (s, 3H, C(4')H₃), 1.39 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 157.9 (1C, C(8')), 155.5 (1C, C(5')), 137.7 (1C, C(7a)N), 125.9 (1C, C(3a)CHCH), 125.5 (1C, C(2)H), 121.8 (1C, C(3)), 121.7 (1C, C(4)H), 121.4 (1C, C(6)H), 119.0 (1C, C(5)H), 109.2 (1C, C(7)H), 82.3 (1C, C(CH₃)₃), 81.2 (1C, C(CH₃)₃), 64.6 (1C, C(2')H), 58.5 (1C, C(3')H₂), 38.5 (1C, C(1')CH₃), 32.6 (1C, NC(11')H₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 27.1 (1C, C(4')H₃), 24.8 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3402 cm⁻¹ (w, br), 3246 (w, br), 2971 (w), 2932 (w), 2885 (w), 1702 (m), 1602 (w), 1522 (m), 1459 (w), 1432 (w), 1389 (m), 1366 (m), 1326 (m),

1285 (m), 1255 (m), 1224 (w), 1150 (m), 1116 (m), 1078 (w), 1054 (w), 1031 (m), 995 (m), 954 (w), 901 (w), 851 (m), 802 (w), 749 (m), 712 (w), 584 (w), 556 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.72). **HRESIMS**: ber. für C₂₄H₃₇N₃O₅Na [M+Na]⁺ 470.26254; gef. 470.26347.

4.2.4.7 (*R*)-Di-*tert*-butyl-1-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat (**251**)



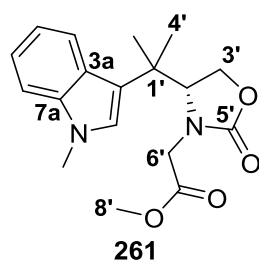
Hydrazin **249** (30.3 mg, 0.068 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in DCM (2 mL) gelöst. NEt₃ (24 µL, 0.174 mmol, 2.6 Äq.) und TBSOTf (22 µL, 0.094 mmol, 1.4 Äq.) wurden zugetropft und die Mischung 15 min gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von H₂O (10 mL) beendet wurde. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3x 10 mL) extrahiert, die VOP mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromato-

graphische Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (5:1)] lieferte das silylierte Hydrazin **251** (38.8 mg, 0.068 mmol, quant.) als farbloses, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein vierfacher Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~2.2:1.9:1.6:1). Die NMR-Verschiebungen sind in der Reihenfolge der Rotamerenanteile gegeben.

DC [PE/TBME (5:1)]: R_f = 0.62. $[\alpha]_D^{22} = -11.7$ (c = 0.98, CHCl₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, erstes Rotamer): δ = 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.31-7.27 (m, 1H, C(7)*H*), 7.22-7.18 (m, 1H, C(6)*H*), 7.13-7.09 (m, 1H, C(5)*H*), 6.73 (s, 1H, C(2)*H*), 6.25 (br s, 1H, NH), 4.99 (dd, J = 11.2 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, C(2')*H*), 3.74 (s, 3H, NC(11')*H*₃), 3.75-3.68 (m, 1H, C(3')*H*₂), 3.18 (dd, J = 11.1 Hz, J = 4.7 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 1.59 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.52 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.50 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.35 (s, 3H, C(4')*H*₃), 0.73 (s, 9H, SiC(C(14')*H*₃)₃), -0.26 (s, 3H, C(12')*H*₃), -0.30 (s, 3H, C(12')*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, erstes Rotamer): δ = 157.5 (1C, C(5')), 155.5 (1C, C(8')), 137.9 (1C, C(7a)N), 125.6 (1C, C(3a)CHCH), 125.3 (1C, C(2)H), 122.4 (1C, C(3)), 121.8 (1C, C(4)H), 121.2 (1C, C(6)H), 118.8 (1C, C(5)H), 109.1 (1C, C(7)H), 80.7 (1C, COOC(CH₃)₃), 80.4 (1C, COOC(CH₃)₃), 64.3 (1C, C(2')H), 59.2 (1C, C(3')*H*₂), 37.8 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NC(11')*H*₃), 28.3 (3C, COOC(CH₃)₃), 28.2 (3C, COOC(CH₃)₃), 27.7 (1C, C(4')*H*₃), 25.7 (3C, SiC(C(14')*H*₃)₃), 21.1 (1C, C(4')*H*₃), 17.8 (1C, C(13')), -5.5 (1C, C(12')*H*₃), -5.7 (1C, C(12')*H*₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, zweites Rotamer): δ = 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.31-7.27 (m, 1H, C(7)*H*), 7.22-7.18 (m, 1H, C(6)*H*), 7.13-7.09 (m, 1H, C(5)*H*), 6.74 (s, 1H, C(2)*H*), 6.12 (br s, 1H, NH), 4.96 (dd, J = 11.2 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, C(2')*H*), 3.73 (s, 3H, NC(11')*H*₃), 3.75-3.68 (m, 1H, C(3')*H*₂), 3.26 (dd, J = 11.1 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 1.65 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.58 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.52 (s, 9H, COOC(CH₃)₃), 1.34 (s, 3H, C(4')*H*₃), 0.70 (s, 9H, SiC(C(14')*H*₃)₃), -0.30 (s, 3H, C(12')*H*₃), -0.35 (s, 3H, C(12')*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, zweites Rotamer): δ = 157.2 (1C, C(5')), 156.5 (1C, C(8')), 137.8 (1C, C(7a)N), 125.9 (1C, C(3a)CHCH), 125.5 (1C, C(2)H), 122.5 (1C, C(3)), 122.0 (1C, C(4)H), 121.3 (1C, C(6)H), 118.7 (1C, C(5)H), 109.0 (1C, C(7)H), 81.4 (1C, COOC(CH₃)₃), 80.8 (1C, COOC(CH₃)₃), 64.1 (1C, C(2')H), 59.5 (1C, C(3')*H*₂), 37.8 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NC(11')*H*₃), 28.4 (3C, COOC(CH₃)₃), 28.3 (3C, COOC(CH₃)₃), 27.7 (1C, C(4')*H*₃), 25.7 (3C, SiC(C(14')*H*₃)₃), 21.1 (1C, C(4')*H*₃), 17.8 (1C, C(13')), -5.6 (1C, C(12')*H*₃), -5.8 (1C, C(12')*H*₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, drittes Rotamer): δ = 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.31-7.27 (m,

^1H , C(7) H), 7.22-7.18 (m, 1H, C(6) H), 7.06-7.02 (m, 1H, C(5) H), 6.76 (s, 1H, C(2) H), 6.22 (br s, 1H, NH), 4.82 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, C(2') H), 3.75 (s, 3H, NC(11') H_3), 3.75-3.68 (m, 1H, C(3') H_2), 3.21 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H, C(3') H_2), 1.67 (s, 3H, C(4') H_3), 1.61 (s, 9H, COOC(CH $_3$) $_3$), 1.52 (s, 9H, COOC(CH $_3$) $_3$), 1.35 (s, 3H, C(4') H_3), 0.69 (s, 9H, SiC(C(14') H_3) $_3$), -0.26 (s, 3H, C(12') H_3), -0.30 (s, 3H, C(12') H_3). ^{13}C -NMR (150.9 MHz, CDCl $_3$, drittes Rotamer): $\delta = 157.4$ (1C, C(5')), 156.1 (1C, C(8')), 137.9 (1C, C(7a)N), 125.7 (1C, C(2)H), 125.7 (1C, C(3a)CHCH), 122.6 (1C, C(3)), 121.3 (1C, C(4)H), 121.2 (1C, C(6)H), 118.1 (1C, C(5)H), 109.4 (1C, C(7)H), 81.7 (1C, COOC(CH $_3$) $_3$), 80.6 (1C, COOC(CH $_3$) $_3$), 65.4 (1C, C(2')H), 59.4 (1C, C(3') H_2), 37.8 (1C, C(1')CH $_3$), 32.7 (1C, NC(11') H_3), 28.5 (3C, COOC(CH $_3$) $_3$), 28.3 (3C, COOC(CH $_3$) $_3$), 27.3 (1C, C(4') H_3), 25.7 (3C, SiC(C(14') H_3) $_3$), 21.1 (1C, C(4') H_3), 17.9 (1C, C(13')), -5.5 (1C, C(12') H_3), -5.7 (1C, C(12') H_3). ^1H -NMR (600 MHz, CDCl $_3$, viertes Rotamer): $\delta = 7.90$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(4) H), 7.31-7.27 (m, 1H, C(7) H), 7.22-7.18 (m, 1H, C(6) H), 7.06-7.02 (m, 1H, C(5) H), 6.74 (s, 1H, C(2) H), 6.01 (br s, 1H, NH), 4.82-4.79 (m, 1H, C(2') H), 3.75 (s, 3H, NC(11') H_3), 3.75-3.68 (m, 1H, C(3') H_2), 3.11 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, C(3') H_2), 1.63 (s, 9H, COOC(CH $_3$) $_3$), 1.59 (s, 3H, C(4') H_3), 1.54 (s, 9H, COOC(CH $_3$) $_3$), 1.35 (s, 3H, C(4') H_3), 0.69 (s, 9H, SiC(C(14') H_3) $_3$), -0.28 (s, 3H, C(12') H_3), -0.34 (s, 3H, C(12') H_3). ^{13}C -NMR (150.9 MHz, CDCl $_3$, viertes Rotamer): $\delta = 157.3$ (1C, C(5')), 157.1 (1C, C(8')), 137.9 (1C, C(7a)N), 125.5 (1C, C(2)H), 125.5 (1C, C(3a)CHCH), 122.3 (1C, C(3)), 121.3 (1C, C(6)H), 121.1 (1C, C(4)H), 118.1 (1C, C(5)H), 109.4 (1C, C(7)H), 81.6 (1C, COOC(CH $_3$) $_3$), 81.2 (1C, COOC(CH $_3$) $_3$), 64.9 (1C, C(2')H), 59.2 (1C, C(3') H_2), 37.9 (1C, C(1')CH $_3$), 32.7 (1C, NC(11') H_3), 28.4 (3C, COOC(CH $_3$) $_3$), 28.3 (3C, COOC(CH $_3$) $_3$), 27.5 (1C, C(4') H_3), 25.7 (3C, SiC(C(14') H_3) $_3$), 21.1 (1C, C(4') H_3), 17.9 (1C, C(13')), -5.6 (1C, C(12') H_3), -5.7 (1C, C(12') H_3). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3379$ cm $^{-1}$ (w, br), 2931 (w), 2858 (w), 1753 (w), 1709 (w), 1615 (w), 1543 (w), 1467 (w), 1391 (w), 1366 (w), 1325 (w), 1253 (w), 1150 (w), 1070 (w), 1002 (w), 960 (w), 836 (w), 777 (w), 738 (w), 668 (w), 563 (w), 537 (w). UV (CH $_2$ Cl $_2$): λ_{max} (lg ϵ) = 293 nm (3.69). HRESIMS: ber. für C $_{30}$ H $_{51}$ N $_3$ O $_5$ SiNa [M+Na] $^+$ 584.34902; gef. 584.34907.

4.2.4.8 (*R*)-Methyl-2-(4-(2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propan-2-yl)-2-oxooxazolidin-3-yl)acetat (**261**)

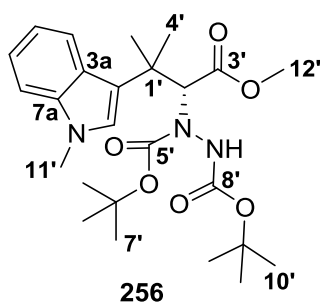


Hydrazin **249** (17.1 mg, 0.038 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeCN (2 mL) suspendiert. Cäsiumcarbonat (62.2 mg, 0.191 mmol, 5.0 Äq.) und Bromessigsäuremethylester (7.2 μL , 0.076 mmol, 2.0 Äq.) wurden hinzugegeben und die Mischung für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach 15 h Rühren bei RT wurde weiterer Bromessigsäuremethylester (7.2 μL , 0.076 mmol, 2.0 Äq.) in DCM (2 mL) hinzugegeben und die Suspension erneut für 14 h unter Rückfluss erhitzt und für 38 h bei RT

gerührt, bis die DC vollständigen Umsatz des Hydrazins **249** zeigte. Nach Beenden der Reaktion durch Zugabe von ges. NH $_4$ Cl-Lsg. (10 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (2x 10 mL) gewaschen, über MgSO $_4$ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/TBME (1:2)] wurde Oxazolidinon **261** (5.1 mg, 0.015 mmol, 40%) als Hauptprodukt als gelbes, erstarrtes Öl erhalten.

DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.38$. $[\alpha]_D^{22} = -9.2$ ($c = 0.51$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ (ap. dt, $J = 8.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(4)H), 7.32 (ap. dt, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(7)H), 7.22 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(6)H), 7.08 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)H), 6.82 (s, 1H, C(2)H), 4.74 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(2')H), 4.41 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, C(3')H₂), 4.28 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(3')H₂), 4.01 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, C(6')H₂), 3.78 (s, 3H, NCH_3), 3.33 (s, 3H, C(8')H₃), 3.06 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H, C(6')H₂), 1.46 (s, 3H, C(4')H₃), 1.40 (s, 3H, C(4')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.0$ (1C, C(7')), 159.8 (1C, C(5')), 137.9 (1C, C(7a)N), 126.1 (1C, C(2)H), 125.1 (1C, C(3a)CHCH), 121.8 (1C, C(6)H), 120.8 (1C, C(4)H), 120.1 (1C, C(3)), 119.0 (1C, C(5)H), 109.9 (1C, C(7)H), 65.1 (1C, C(3')H₂), 61.0 (1C, C(2')H), 51.9 (1C, C(8')H₃), 45.3 (1C, C(6')H₂), 38.0 (1C, C(1')CH₃), 32.8 (1C, NCH_3), 24.5 (1C, C(4')H₃), 21.8 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3049$ cm⁻¹ (w), 2957 (w), 2925 (w), 2854 (w), 1746 (m), 1485 (w), 1464 (w), 1428 (w), 1393 (w), 1369 (w), 1333 (w), 1213 (w), 1183 (w), 1149 (w), 1103 (w), 1052 (w), 1017 (w), 980 (w), 802 (w), 768 (w), 741 (w), 564 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 290 nm (3.52). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353.14718; gef. 353.14720.

4.2.4.9 (*R*)-Di-*tert*-butyl-1-(1-methoxy-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-oxobutan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat (**256**)



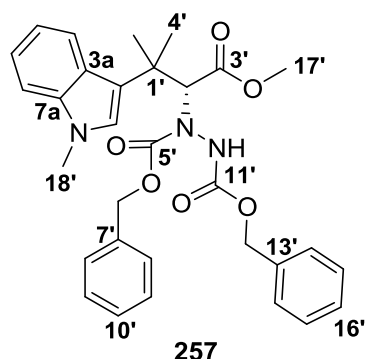
Der Boc-Hydrazinoaldehyd wurde nach der in 4.2.4 dargelegten allgemeinen Vorschrift mit Aldehyd **244** (0.151 g, 0.695 mmol, 1.0 Äq.), DTBAD (1.4 Äq.) und (*S*)-**240** (20 mol%) dargestellt (Reaktionszeit für die organokatalysierte Umsetzung: 24 h, kein Umsatz mit NaBH_4). Der rohe Hydrazinoaldehyd wurde dann in *t*BuOH (7.5 mL) und H_2O (1.5 mL) gelöst. Nach Kühlung auf 0 °C wurden 2-Methyl-2-buten (693 μL , 5.559 mmol, 85% Reinheit, 8.0 Äq.), NaH_2PO_4 (0.167 g, 1.390 mmol, 2.0 Äq.) und Natrium-

chlorit (0.251 g, 2.779 mmol, 4.0 Äq.) in schneller Folge zugegeben. Das Gemisch wurde für 2.5 h bei 0 °C gerührt und die Lösungsmittel dann im Vakuum entfernt (50 mbar / 40 °C). Der Rückstand wurde in EtOAc (30 mL) aufgenommen, die organische Lösung mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) und H_2O (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die nach Säulenchromatographie [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)] als whiskyfarbenes, erstarrtes Öl erhaltene Carbonsäure (240 mg) wurde direkt weiter umgesetzt. Sie wurde bei RT in Toluol (8 mL) und MeOH (4 mL) gelöst und eine Lösung von Trimethylsilyldiazomethan (520 μL , 1.040 mmol, 2 M in Hexan, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach 15 min Rühren wurde unreaktiertes Diazomethan durch Zugabe von Eisessig (5 Tropfen) zerstört und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (3:1)] lieferte Methylester **256** (0.130 g, 0.273 mmol, 39% über 3 Stufen) als leicht gelbes, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein vierfacher, nicht auflösbarer Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren, sodass die Daten für das Isomerengemisch angegeben sind.

DC [PE/TBME (2:1)]: $R_f = 0.73$ (Aldehyd). **DC** [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)]: $R_f = 0.33$ (Carbonsäure). **DC** [PE/TBME (3:1)]: $R_f = 0.30$ (Methylester **256**). $[\alpha]_D^{23} = +19.9$ ($c = 0.69$, MeOH). **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 7.95$ -7.86 (m, 1H, C(4)H), 7.86-7.78 (m, 1H,

C(4)*H*), 7.30-7.25 (m, 1*H*, C(7)*H*), 7.20-7.18 (m, 1*H*, C(6)*H*), 7.12-7.04 (m, 1*H*, C(5)*H*), 6.89-6.85 (m, 1*H*, C(2)*H*), 6.61 (br s, 1*H*, *NH*), 6.38 (br s, 1*H*, *NH*), 6.28 (br s, 1*H*, *NH*), 6.20 (br s, 1*H*, *NH*), 5.77-5.50 (m, 1*H*, C(2')*H*), 3.74 (s, 3*H*, *NCH*₃), 3.51-3.43 (m, 2*H*, C(3')*H*₂), 1.70 (s, 3*H*, C(4')*H*₃), 1.67 (s, 3*H*, C(4')*H*₃), 1.60 (s, 3*H*, C(4')*H*₃), 1.54 (s, 9*H*, *t*Bu-*CH*₃), 1.48 (s, 9*H*, *t*Bu-*CH*₃), 1.47 (s, 9*H*, *t*Bu-*CH*₃), 1.40 (s, 9*H*, *t*Bu-*CH*₃), 1.34 (s, 9*H*, *t*Bu-*CH*₃). ¹³C-NMR (150.9 MHz, CDCl₃, Rotamerengemisch): δ = 170.6 (1C, C(3')), 169.4 (1C, C(3')), 155.8 (1C, COOC(CH₃)₃), 155.2 (1C, COOC(CH₃)₃), 154.8 (1C, COOC(CH₃)₃), 154.5 (1C, COOC(CH₃)₃), 137.6 (1C, C(7a)N), 126.7 (1C, C(2)*H*), 126.4 (1C, C(2)*H*), 125.9 (1C, C(3a)CHCH), 125.8 (1C, C(3a)CHCH), 121.8 (1C, C(3)), 121.2 (1C, C(4)*H*), 121.0 (1C, C(6)*H*), 120.7 (1C, C(4)*H*), 119.5 (1C, C(3)), 118.7 (1C, C(5)*H*), 118.3 (1C, C(5)*H*), 109.5 (1C, C(7)*H*), 109.3 (1C, C(7)*H*), 82.8 (1C, C(CH₃)₃), 81.9 (1C, C(CH₃)₃), 81.7 (1C, C(CH₃)₃), 81.5 (1C, C(CH₃)₃), 81.0 (1C, C(CH₃)₃), 80.7 (1C, C(CH₃)₃), 66.4 (1C, C(2')*H*), 65.6 (1C, C(2')*H*), 65.1 (1C, C(2')*H*), 63.7 (1C, C(2')*H*), 51.7 (1C, C(12')*H*₃), 51.6 (1C, C(12')*H*₃), 38.6 (1C, C(1')CH₃), 38.3 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NC(11')*H*₃), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 28.2 (3C, C(CH₃)₃), 28.1 (3C, C(CH₃)₃), 27.2 (1C, C(4')*H*₃), 27.0 (1C, C(4')*H*₃), 26.9 (1C, C(4')*H*₃), 23.6 (1C, C(4')*H*₃). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3345 cm⁻¹ (w, br), 2979 (w), 2936 (w), 1707 (m), 1615 (w), 1480 (m), 1391 (m), 1367 (m), 1310 (m), 1245 (m), 1151 (m), 1051 (w), 1023 (m), 948 (w), 855 (w), 739 (m), 641 (w), 555 (w). UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 292 nm (3.65). HRESIMS: ber. für C₂₅H₃₇N₃O₆Na [M+Na]⁺ 498.25746; gef. 498.25760.

4.2.4.10 (*R*)-Dibenzyl-1-(1-methoxy-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-oxobutan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat (**257**)

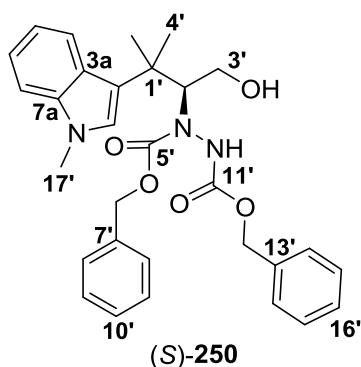


Der Cbz-Hydrazinoaldehyd wurde nach der in 4.2.4 dargelegten allgemeinen Vorschrift mit Aldehyd **244** (30.0 mg, 0.139 mmol, 1.0 Äq.) DBAD (1.4 Äq.) und (*S*)-**240** (20 mol%) dargestellt (Reaktionszeit für die organokatalysierte Umsetzung: 21 h, kein Umsatz mit NaBH₄). Der Hydrazinoaldehyd wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (3:1)] aufgereinigt und dann weiter umgesetzt, indem er in *t*BuOH (2.5 mL), MeCN (1 mL) und H₂O (0.7 mL) gelöst wurde. Nach Kühlung auf 0 °C wurden 2-Methyl-2-buten (130 μ L, 1.044 mmol, 85% Reinheit, 8.0 Äq.), NaH₂PO₄ (0.031 g, 0.261 mmol, 2.0 Äq.) und NaClO₂ (0.047 g, 0.522 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde für 2.5 h bei 0 °C gerührt und die Lösungsmittel dann im Vakuum entfernt (50 mbar / 40 °C). Der Rückstand wurde in EtOAc (20 mL) aufgenommen, die organische Lösung mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die so erhaltene Carbonsäure wurde direkt weiter umgesetzt. Sie wurde bei RT in Toluol (4 mL) und MeOH (2 mL) gelöst und eine Lösung von Trimethylsilyldiazomethan (121 μ L, 0.241 mmol, 2 M in Hexan, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach 15 min Rühren wurde unreaktiertes Diazomethan durch Zugabe von Eisessig (3 Tropfen) zerstört und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] lieferte Methylester **257** (25.3 mg, 0.047 mmol, 33% über 3 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz mit aufgrund des Auftretens von Rotameren verbreiterten Peaks, sodass die Daten für das Isomerengemisch gegeben sind.

Der Cbz-Hydrazinoaldehyd wurde nach der in 4.2.4 dargelegten allgemeinen Vorschrift mit Aldehyd **244** (30.0 mg, 0.139 mmol, 1.0 Äq.) DBAD (1.4 Äq.) und (*S*)-**240** (20 mol%) dargestellt (Reaktionszeit für die organokatalysierte Umsetzung: 21 h, kein Umsatz mit NaBH₄). Der Hydrazinoaldehyd wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (3:1)] aufgereinigt und dann weiter umgesetzt, indem er in *t*BuOH (2.5 mL), MeCN (1 mL) und H₂O (0.7 mL) gelöst wurde. Nach Kühlung auf 0 °C wurden 2-Methyl-2-buten (130 μ L, 1.044 mmol, 85% Reinheit, 8.0 Äq.), NaH₂PO₄ (0.031 g, 0.261 mmol, 2.0 Äq.) und NaClO₂ (0.047 g, 0.522 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde für 2.5 h bei 0 °C gerührt und die Lösungsmittel dann im Vakuum entfernt (50 mbar / 40 °C). Der Rückstand wurde in EtOAc (20 mL) aufgenommen, die organische Lösung mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) und H₂O (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die so erhaltene Carbonsäure wurde direkt weiter umgesetzt. Sie wurde bei RT in Toluol (4 mL) und MeOH (2 mL) gelöst und eine Lösung von Trimethylsilyldiazomethan (121 μ L, 0.241 mmol, 2 M in Hexan, 2.0 Äq.) tropfenweise zugegeben. Nach 15 min Rühren wurde unreaktiertes Diazomethan durch Zugabe von Eisessig (3 Tropfen) zerstört und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] lieferte Methylester **257** (25.3 mg, 0.047 mmol, 33% über 3 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz mit aufgrund des Auftretens von Rotameren verbreiterten Peaks, sodass die Daten für das Isomerengemisch gegeben sind.

DC [PE/TBME (1:1)]: $R_f = 0.66$ (Aldehyd). **DC** [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1)]: $R_f = 0.18$ (Carbonsäure). **DC** [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.30$ (Methylester **257**). $[\alpha]_D^{23} = +23.5$ ($c = 2.11$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 7.92\text{--}7.76$ (m, 1H, C(4)H), 7.48–7.04 (m, 13H, C(5)H, C(6)H, C(7)H, C(8')H, C(9')H, C(10')H, C(14')H, C(15')H, C(16')H), 6.87–6.74 (m, 2H, C(2)H, NH), 5.71 (br s, 1H, C(2')H), 5.61 (br s, 1H, C(2')H), 5.55 (br s, 1H, C(2')H), 5.17 (br s, 2H, COOCH_2), 5.07 (br s, 2H, COOCH_2), 4.97 (br s, 2H, COOCH_2), 4.92 (br s, 2H, COOCH_2), 3.68 (s, 3H, NC(18')H₃), 3.64 (s, 3H, NC(18')H₃), 3.54 (s, 3H, C(17')H₃), 3.47 (s, 3H, C(17')H₃), 1.80–1.51 (m, 6H, C(4')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): $\delta = 170.7$ (1C, C(3')), 169.4 (1C, C(3')), 156.8 (1C, COOCH_2), 156.6 (1C, COOCH_2), 155.8 (1C, COOCH_2), 155.3 (1C, COOCH_2), 137.6 (1C, C(7a)N), 135.7 (1C, COOCH_2C), 135.6 (1C, COOCH_2C), 135.4 (1C, COOCH_2C), 134.6 (1C, COOCH_2C), 128.5 (4C, C(9')H, C(15')H), 128.3 (2C, C(10')H, C(16')H), 128.1 (4C, C(8')H, C(14')H), 126.5 (1C, C(2)H), 126.1 (1C, C(2)H), 125.8 (1C, C(3a)CHCH), 125.6 (1C, C(3a)CHCH), 121.1 (1C, C(3)), 121.1 (1C, C(6)H), 120.9 (1C, C(4)H), 120.5 (1C, C(4)H), 118.7 (1C, C(5)H), 109.4 (1C, C(7)H), 69.4 (1C, COOCH_2), 68.7 (1C, COOCH_2), 68.2 (1C, COOCH_2), 67.5 (1C, COOCH_2), 66.7 (1C, C(2')H), 66.4 (1C, C(2')H), 51.9 (1C, C(17')H₃), 51.8 (1C, C(17')H₃), 38.6 (1C, C(1')CH₃), 38.1 (1C, C(1')CH₃), 32.6 (1C, NC(18')H₃), 27.1 (1C, C(4')H₃), 26.3 (1C, C(4')H₃), 24.4 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3307\text{ cm}^{-1}$ (w, br), 3032 (w), 2952 (m), 2928 (m), 2855 (w), 1714 (m), 1483 (m), 1457 (m), 1403 (m), 1296 (m), 1254 (m), 1213 (m), 1106 (m), 1049 (m), 1024 (m), 993 (m), 910 (w), 847 (w), 737 (s), 696 (s), 640 (w), 579 (m), 555 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 292 nm (3.64). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 566.22616; gef. 566.22638.

4.2.4.11 Dibenzyl-(S)-1-(1-hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat ((S)-250)

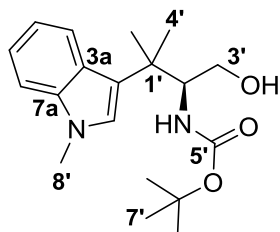


Der Hydrazinoalkohol (S)-**250** wurde nach der in 4.2.4 dargelegten allgemeinen Vorschrift mit Aldehyd **244** (1.053 g, 4.891 mmol, 1.0 Äq.) DBAD und (*R*)-**240** (20 mol%) dargestellt (Zeit für die organokatalysierte Umsetzung: 15 h, dann Reduktion mit NaBH_4). Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/TBME (1:1)] wurde Hydrazin **250** (2.238 g, 4.341 mmol, 89%) als farbloser Feststoff erhalten. Das Rohprodukt konnte auch aus EtOAc (5 mL/mmol) umkristallisiert werden. Im NMR ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.7:1 in CDCl_3).

Schmp.: 177–178 °C. **DC** [PE/TBME (1:1)]: $R_f = 0.31$. $[\alpha]_D^{22} = -38.4$ ($c = 0.85$, CHCl_3 , (S)-**250**) und $+37.9$ ($c = 1.36$, CHCl_3 , (*R*)-**250**). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): $\delta = 7.49$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, C(4)H), 7.45–7.30 (m, 10H, C(8')H, C(9')H, C(10')H, C(14')H, C(15')H, C(16')H), 7.23–7.20 (m, 1H, C(7)H), 7.15–7.11 (m, 1H, C(6)H), 6.72 (s, 1H, C(2)H), 6.70 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(5)H), 6.52 (s, 1H, NH), 5.21 (s, 2H, C(12')H₂), 5.17 (s, 2H, C(6')H₂), 4.97 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, C(2')H), 4.12 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH), 3.73–3.69 (m, 1H, C(3')H₂), 3.69 (s, 3H, NC(17')H₃), 3.47 (ap. td, $J = 12.2$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, C(3')H₂), 1.38 (s, 3H, C(4')H₃), 1.36 (s, 3H, C(4')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$**

(150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = 159.2 (1C, C(11')), 157.5 (1C, C(5')), 137.7 (1C, C(7a)N), 135.3 (1C, C(7')), 135.0 (1C, C(13')), 128.7-128.5 (8C, benzyl-CH), 128.2 (2C, C(14')H), 125.6 (1C, C(2)H), 125.4 (1C, C(3a)CHCH), 121.3 (1C, C(6)H), 121.3 (1C, C(3)), 121.1 (1C, C(4)H), 118.6 (1C, C(5)H), 109.4 (1C, C(7)H), 69.1 (1C, C(6')H₂), 68.6 (1C, C(12')H₂), 66.9 (1C, C(2')H), 58.4 (1C, C(3')H₂), 38.1 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NC(17')H₃), 26.6 (1C, C(4')H₃), 24.9 (1C, C(4')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H, C(4)H), 7.45-7.30 (m, 6H, C(9')H, C(10')H, C(15')H, C(16')H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(7)H), 7.23-7.20 (m, 5H, C(6)H, C(8')H, C(14')H), 7.15-7.11 (m, 1H, C(5)H), 6.77 (s, 1H, C(2)H), 6.41 (s, 1H, NH), 5.17-5.11 (m, 4H, C(2')H, C(6')H₂, C(12')H₂), 5.06-5.04 (m, 1H, C(12')H₂), 3.98 (dd, J = 11.7 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, OH), 3.73-3.69 (m, 1H, C(3')H₂), 3.71 (s, 3H, NC(17')H₃), 3.56 (ap. td, J = 12.3 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, C(3')H₂), 1.45 (s, 3H, C(4')H₃), 1.39 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = 158.5 (1C, C(11')), 156.4 (1C, C(5')), 137.7 (1C, C(7a)N), 135.8 (1C, C(7')), 134.9 (1C, C(13')), 128.7-128.5 (6C, benzyl-CH), 128.3 (2C, C(14')H), 127.8 (2C, C(8')H), 125.8 (1C, C(3a)CHCH), 125.6 (1C, C(2)H), 121.5 (1C, C(6)H), 121.4 (1C, C(4)H), 121.3 (1C, C(3)), 119.1 (1C, C(5)H), 109.3 (1C, C(7)H), 68.5 (1C, C(12')H₂), 68.3 (1C, C(6')H₂), 66.1 (1C, C(2')H), 58.4 (1C, C(3')H₂), 38.2 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NC(17')H₃), 27.0 (1C, C(4')H₃), 25.1 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3373 cm^{-1} (w, br), 3187 (w, br), 3032 (w), 2971 (m), 2941 (m), 1712 (s), 1538 (m), 1483 (m), 1457 (m), 1409 (m), 1313 (s), 1260 (s), 1214 (m), 1156 (m), 1119 (m), 1080 (m), 1054 (m), 1033 (m), 995 (m), 939 (m), 909 (w), 877 (w), 738 (s), 694 (m), 651 (w), 595 (m), 575 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 292 nm (3.73). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 538.23124; gef. 538.23146.

4.2.4.12 *tert*-Butyl-(*S*)-(1-hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)carbamat ((*S*)-258)



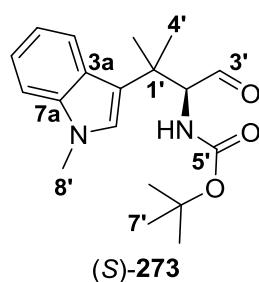
(*S*)-258

Cbz-Hydrazin (*S*)-250 (0.312 g, 0.605 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einer Mischung aus EtOAc (6 mL) und MeOH (24 mL) in einem Parr-Hydrogenator-Reaktionsgefäß (V = 100 mL) gelöst. $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.312 g, 0.147 mmol, 24 mol%) wurde hinzugefügt und die Mischung bei 30 bar H_2 für 19 h unter Rühren hydriert. Die DC zeigte vollständigen Umsatz zum freien Aminoalkohol. Der Katalysator wurde durch Filtration über eine mit Celite® 545 (h = 1 cm) gefüllte Pore 4-Fritte entfernt. Der Filterkuchen wurde wiederholt mit EtOAc und DCM (je 3x 5 mL) gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in MeOH, DCM und H_2O (je 6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Boc_2O (0.158 g, 0.726 mmol, 1.2 Äq.) und aq. NaOH (1.21 mL, 2.420 mmol, 2 N, 4.0 Äq.) wurden zugegeben und das Gemisch für 2 h bei 0 °C und weitere 2 h bei RT gerührt. H_2O (20 mL) und DCM (20 mL) wurden zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit DCM (2x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/TBME (1:5)] wurde der Boc-geschützte Aminoalkohol (*S*)-258 (0.155 g, 0.466 mmol, 77%) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 68-70 °C. **DC** [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)]: R_f = 0.09 (freier Aminoalkohol). **DC** [PE/TBME (1:5)]: R_f = 0.46 (Boc-Aminoalkohol 258). $[\alpha]_D^{22}$ = -75.0 (c = 0.64, MeOH, (*S*)-258) und +76.2

($c = 0.74$, MeOH, (*R*)-**258**). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.89$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.30 (ap. d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.22 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.12–7.09 (m, 1H, C(5)*H*), 6.83 (s, 1H, C(2)*H*), 4.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH), 4.26 (ddd, $J = 9.3$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, C(2')*H*), 3.75 (s, 3H, NCH₃), 3.67 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, C(3')*H*₂), 3.43 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(3')*H*₂), 1.97 (br s, 1H, OH), 1.48 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.46 (s, 9H, C(7')*H*₃), 1.42 (s, 3H, C(4')*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 157.2$ (1C, C(5')), 137.8 (1C, C(7a)N), 126.1 (1C, C(2)*H*), 126.0 (1C, C(3a)CHCH), 121.6 (1C, C(4)*H*), 121.6 (1C, C(6)*H*), 120.3 (1C, C(3)), 119.0 (1C, C(5)*H*), 109.4 (1C, C(7)*H*), 79.5 (1C, C(6')), 63.7 (1C, C(3')*H*₂), 59.7 (1C, C(2')*H*), 38.3 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NCH₃), 28.4 (3C, C(7')*H*₃), 26.7 (1C, C(4')*H*₃), 24.5 (1C, C(4')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3414$ cm⁻¹ (w, br), 3050 (w), 2971 (m), 2932 (m), 2882 (w), 1689 (m), 1502 (m), 1485 (m), 1464 (m), 1390 (m), 1364 (m), 1327 (m), 1246 (m), 1228 (m), 1164 (m), 1106 (m), 1051 (m), 1022 (m), 995 (m), 954 (m), 863 (w), 737 (s), 555 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.71). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₈N₂O₃Na [M+Na]⁺ 355.19921; gef. 355.19926. Die *ee*-Werte für (*S*)-**258** (98%) und (*R*)-**258** (97%) wurden mittels HPLC an chiraler Phase bestimmt (CHIRALPAK® IA (250 x 4.6 / 5 μ m), *n*-Hexan/*i*PrOH 99:1, Flussrate 0.8 mL/min, $\lambda = 291$ nm, t_R ((*S*)-**258**) = 41.497 min, t_R ((*R*)-**258**) = 47.807 min).

4.2.4.13 *tert*-Butyl-(*S*)-(3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-oxobutan-2-yl)carbamate ((*S*)-**273**)

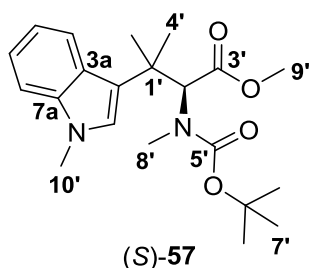


Boc-Aminoalkohol (*S*)-**258** (0.215 g, 0.647 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT unter Schlenk-Bedingungen in DMSO (6 mL) und DCM (6 mL) gelöst. NEt₃ (451 μ L, 3.234 mmol, 5.0 Äq.) wurde zugegeben, das Gemisch auf 0 °C gekühlt und eine Lösung aus Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (0.412 g, 2.587 mmol, 4.0 Äq.) in DMSO (3 mL) wurde über 10 min zugetropft. Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und 1 h gerührt. EtOAc (40 mL) wurde hinzugegeben und die organische Lösung mit ges. NH₄Cl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg., Na₂S₂O₃-Lsg. (5% aq.) und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (1:1)] wurde Aminoaldehyd (*S*)-**273** (0.209 g, 0.633 mmol, 98%) als schwach gelbes Öl erhalten. Der Aminoaldehyd **273** konnte auch ohne Aufreinigung direkt weiter zum Methylester **57** umgesetzt werden.

DC [PE/TBME (1:1)]: $R_f = 0.65$. $[\alpha]_D^{23} = +11.8$ ($c = 1.06$, MeOH, (*R*)-**273**). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.31$ (s, 1H, C(3')HO), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.27 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.17 (ap. t, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.83 (s, 1H, C(2)*H*), 5.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 5.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C(2')*H*), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 1.55 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.48 (s, 9H, C(7')*H*₃), 1.30 (s, 3H, C(4')*H*₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.8$ (1C, C(3')HO), 156.2 (1C, C(5')), 138.0 (1C, C(7a)N), 125.7 (1C, C(2)*H*), 125.6 (1C, C(3a)CHCH), 121.8 (1C, C(6)*H*), 121.5 (1C, C(4)*H*), 119.3 (2C, C(3), C(5)*H*), 109.6 (1C, C(7)*H*), 79.9 (1C, C(6')), 65.2 (1C, C(2')*H*), 38.6 (1C, C(1')CH₃), 32.8 (1C, NCH₃), 28.3 (3C, C(7')*H*₃), 27.1 (1C, C(4')*H*₃), 23.1 (1C, C(4')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3412$ cm⁻¹ (w, br), 3051 (w), 2970 (m), 2929 (m), 2874 (w), 2725 (w), 1705 (m), 1612 (w), 1487 (m), 1465 (m), 1390 (m), 1366 (m), 1319 (m), 1273 (w), 1230 (m), 1162 (s), 1107 (m), 1058 (m), 1021

(m), 978 (m), 863 (m), 738 (s), 675 (w), 566 (m), 542 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 290 nm (3.70). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 353.18356; gef. 353.18365.

4.2.4.14 Methyl-(S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)butanoat ((S)-57)



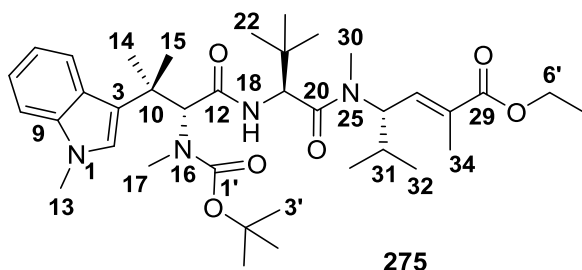
Boc-Aminoaldehyd (S)-**273** (0.125 g, 0.378 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in einem Lösungsmittelgemisch aus THF (7 mL), H_2O (7 mL), *t*BuOH (2.1 mL) und 2-Methyl-2-buten (2.1 mL) gelöst. Festes NaH_2PO_4 (0.454 g, 3.783 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und für 10 min gerührt. Dann wurde Natriumchlorit (0.114 g, 1.261 mmol, 3.33 Äq.) in 2 Portionen über 45 min hinzugefügt. Das Gemisch wurde weitere 2 h bei RT gerührt und dann ges. NH_4Cl -Lsg. (40 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x 20 mL) extrahiert und die VOP über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde die rohe Aminosäure (S)-**39** als farbloses Öl erhalten. Das Rohprodukt konnte durch Säulenchromatographie [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)] weiter aufgereinigt werden. Allerdings war eine direkte Umsetzung des Rohprodukts vorteilhafter.

Die rohe Aminosäure (S)-**39** wurde in DMF (5 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid (0.061 g, 1.513 mmol, 60% in Mineralöl, 4.0 Äq.) wurde hinzugegeben und das Gemisch für 30 min bei RT gerührt. Nach erneutem Kühlen auf 0 °C wurde Iodmethan (142 μL , 2.270 mmol, 6.0 Äq.) zugetropft und das Gemisch über 1 h langsam auf RT erwärmt, bis die DC vollständigen Umsatz zeigte. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von H_2O (40 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit TBME (3x 20 mL) extrahiert, die VOP mit ges. NaCl -Lsg. (3x 10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (2:1)] wurde der *N*-methylierte Methylester (S)-**57** (0.104 g, 0.278 mmol, 73% über 2 Stufen) als gelbliches, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR wurde ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren erhalten (Verhältnis ~1.15:1 in CDCl_3).

DC [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)]: R_f = 0.31 (Aminosäure **39**). **DC** [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.49 (*N*-methylierter Methylester **57**). $[\alpha]_D^{22}$ = -63.0 (c = 0.44, CHCl_3 , (S)-**57**) und $[\alpha]_D^{21}$ = +55.6 (c = 0.95, CHCl_3 , (R)-**57**). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(7)*H*), 7.21-7.16 (m, 1H, C(6)*H*), 7.06 (ap. t, J = 7.6 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.87 (s, 1H, C(2)*H*), 5.28 (s, 1H, C(2')*H*), 3.74 (s, 3H, NC(10')*H*₃), 3.49 (s, 3H, C(9')*H*₃), 2.88 (s, 3H, NC(8')*H*₃), 1.66 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.55 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.45 (s, 9H, C(7')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = 170.3 (1C, C(3')), 156.0 (1C, C(5')), 137.5 (1C, C(7a)N), 126.9 (1C, C(2)*H*), 126.0 (1C, C(3a)CHCH), 121.0 (1C, C(6)*H*), 120.9 (1C, C(4)*H*), 120.6 (1C, C(3)), 118.5 (1C, C(5)*H*), 109.5 (1C, C(7)*H*), 80.6 (1C, C(6')), 64.7 (1C, C(2')*H*), 51.3 (1C, C(9')*H*₃), 39.5 (1C, C(1')CH₃), 34.0 (1C, NC(8')*H*₃), 32.7 (1C, NC(10')*H*₃), 28.3 (3C, C(7')*H*₃), 26.6 (1C, C(4')*H*₃), 25.5 (1C, C(4')*H*₃). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(7)*H*), 7.21-7.16 (m, 1H, C(6)*H*), 7.10 (ap. t, J = 7.5 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.87 (s, 1H, C(2)*H*), 5.54 (s, 1H, C(2')*H*), 3.74 (s, 3H, NC(10')*H*₃), 3.47 (s, 3H, C(9')*H*₃), 2.82 (s, 3H, NC(8')*H*₃), 1.66 (s, 3H, C(4')*H*₃).

1.53 (s, 3H, C(4')H₃), 1.45 (s, 9H, C(7')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 170.9 (1C, C(3')), 156.7 (1C, C(5')), 137.4 (1C, C(7a)N), 126.6 (1C, C(2)H), 126.2 (1C, C(3a)CHCH), 121.5 (1C, C(4)H), 121.0 (1C, C(6)H), 120.8 (1C, C(3)), 118.7 (1C, C(5)H), 109.1 (1C, C(7)H), 79.8 (1C, C(6')), 63.7 (1C, C(2')H), 51.2 (1C, C(9')H₃), 39.5 (1C, C(1')CH₃), 33.8 (1C, NC(8')H₃), 32.7 (1C, NC(10')H₃), 28.3 (3C, C(7')H₃), 27.1 (1C, C(4')H₃), 25.8 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3049 cm⁻¹ (w), 2970 (m), 2932 (m), 1739 (m), 1689 (m), 1481 (m), 1464 (m), 1388 (m), 1366 (m), 1317 (m), 1256 (m), 1208 (m), 1129 (m), 1104 (m), 1051 (m), 1020 (m), 890 (w), 864 (w), 771 (m), 738 (s), 686 (m), 662 (w), 561 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 292 nm (3.70). **HRESIMS**: ber. für C₂₁H₃₀N₂O₄Na [M+Na]⁺ 397.20978; gef. 397.20994.

4.2.4.15 *N*¹⁶-*tert*-Butoxycarbonyl-11-*epi*-hemiasterlinethylester (275)



Die Carbonsäure (*R*)-**40** für die Kupplung konnte auf zwei Arten dargestellt werden.

a) Verseifung unter Standardbedingungen

Der *N*-methylierte Methylester (*R*)-**57** (9.5 mg, 0.025 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeOH (1 mL) und H₂O (1 mL) gelöst. Bariumhydroxid-

Oktahydrat (80.0 mg, 0.254 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension für 90 h gerührt, bis die DC [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)] vollständigen Umsatz zur Säure zeigte. Der pH-Wert der Mischung wurde durch Zugabe von Zitronensäure (10% aq., 10 mL) auf 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3x 10 mL) extrahiert, die VOP über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die freie Carbonsäure (*R*)-**40** (9.1 mg) wurde direkt in der Kupplung eingesetzt.

a) Verseifung mit Ultraschalleinwirkung

Der *N*-methylierte Methylester (*R*)-**57** (57.3 mg, 0.153 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeOH (6 mL) und H₂O (6 mL) gelöst. Bariumhydroxid-Oktahydrat (0.483 g, 1.531 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension in 3 Intervallen (je 3 h) mit Ultraschall behandelt, jeweils gefolgt von 4 h Rühren bei RT (21 h). Der pH-Wert der Mischung wurde durch Zugabe von Zitronensäure (10% aq., 35 mL) auf 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3x 25 mL) extrahiert, die VOP über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die freie Carbonsäure (*R*)-**40** (55.5 mg) wurde direkt in der Kupplung eingesetzt.

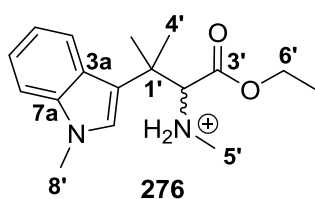
DC [CHCl₃/MeOH (10:1)]: *R*_f = 0.50.

Die aus obigen Verseifungen erhaltene freie Carbonsäure (*R*)-**40** (64.3 mg, 0.178 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in DCM (1.5 mL) gelöst. Dipeptid **274**^[30] (0.214 mmol, 1.2 Äq., TFA-Salz aus der Umsetzung von 0.088 g seines NHBoc-Derivats mit TFA) in DCM (1.5 mL), BEP (0.054 g, 0.196 mmol, 1.1 Äq.) und DIPEA (99 µL, 0.571 mmol, 3.2 Äq.) wurden in schneller Abfolge zugegeben. Das Gemisch wurde 17 h bei RT gerührt. Dann wurde mit DCM (20 mL) verdünnt und die organische Lösung mit ges. NH₄Cl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 5 mL) gewaschen. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel,

CHCl_3/EA (10:1)] wurde Tripeptid **275** (69.7 mg, 0.106 mmol, 60% über 2 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Die Verbindung zeigte im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1:1 in CDCl_3).

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.75$. $[\alpha]_D^{21} = -24.6$ ($c = 1.28$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , erstes Rotamer): $\delta = 8.07$ -8.04 (m, 1H, C(5)H), 7.24 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(8)H), 7.21-7.15 (m, 2H, C(6)H, C(7)H), 6.85 (s, 1H, C(2)H), 6.55 (dq, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(27)H), 5.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, N(18)H), 5.58 (s, 1H, C(11)H), 4.95 (ap. t, $J = 9.8$ Hz, 1H, C(26)H), 4.49 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, C(19)H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(6')H₂), 3.68 (s, 3H, C(13)H₃), 3.00 (s, 3H, C(17)H₃), 2.83 (s, 3H, C(30)H₃), 1.82-1.76 (m, 1H, C(31)H), 1.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C(34)H₃), 1.69 (s, 3H, C(14)H₃), 1.48 (s, 9H, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 1.47 (s, 3H, C(15)H₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7')H₃), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.34 (s, 9H, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , erstes Rotamer): $\delta = 171.1$ (1C, C(20)), 169.0 (1C, C(12)), 167.7 (1C, C(29)), 157.0 (1C, C(1')), 138.6 (1C, C(27)H), 137.8 (1C, C(9)), 132.8 (1C, C(28)), 126.4 (1C, C(2)H), 125.8 (1C, C(4)), 121.5 (1C, C(7)H), 121.1 (1C, C(5)H), 120.7 (1C, C(3)), 119.5 (1C, C(6)H), 109.4 (1C, C(8)H), 79.8 (1C, C(2')), 62.8 (1C, C(11)H), 60.8 (1C, C(6')H₂), 55.6 (1C, C(26)H), 53.7 (1C, C(19)H), 39.9 (1C, C(10)), 34.3 (1C, C(21)), 33.4 (1C, C(17)H₃), 32.5 (1C, C(13)H₃), 30.8 (1C, C(30)H₃), 30.3 (1C, C(31)H), 28.4 (3C, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 27.2 (1C, C(15)H₃), 25.5 (3C, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 24.3 (1C, C(14)H₃), 19.4 (1C, C(32/33)H₃), 18.3 (1C, C(32/33)H₃), 14.2 (1C, C(7')H₃), 13.7 (1C, C(34)H₃). **$^{15}\text{N-NMR}$** (60.8 MHz, CDCl_3 , erstes Rotamer): $\delta = -257.5$ (N(18)H), -259.2 (N(1)), -260.8 (N(25)), -298.2 (N(16)). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , zweites Rotamer): $\delta = 7.88$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(5)H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C(8)H), 7.21-7.19 (m, 1H, C(7)H), 7.10 (ap. t, $J = 7.5$ Hz, 1H, C(6)H), 6.86 (s, 1H, C(2)H), 6.55 (dq, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(27)H), 5.69 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, N(18)H), 5.38 (s, 1H, C(11)H), 4.96 (ap. t, $J = 9.7$ Hz, 1H, C(26)H), 4.50 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, C(19)H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(6')H₂), 3.69 (s, 3H, C(13)H₃), 3.08 (s, 3H, C(17)H₃), 2.83 (s, 3H, C(30)H₃), 1.82-1.76 (m, 1H, C(31)H), 1.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C(34)H₃), 1.72 (s, 3H, C(14)H₃), 1.58 (s, 9H, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 1.50 (s, 3H, C(15)H₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7')H₃), 0.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.34 (s, 9H, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , zweites Rotamer): $\delta = 171.2$ (1C, C(20)), 168.7 (1C, C(12)), 167.7 (1C, C(29)), 155.9 (1C, C(1')), 138.6 (1C, C(27)H), 137.9 (1C, C(9)), 132.8 (1C, C(28)), 126.7 (1C, C(2)H), 125.6 (1C, C(4)), 121.6 (1C, C(7)H), 120.6 (1C, C(3)), 120.1 (1C, C(5)H), 119.0 (1C, C(6)H), 109.9 (1C, C(8)H), 80.8 (1C, C(2')), 63.7 (1C, C(11)H), 60.8 (1C, C(6')H₂), 55.4 (1C, C(26)H), 53.6 (1C, C(19)H), 39.6 (1C, C(10)), 34.5 (1C, C(21)), 32.9 (1C, C(17)H₃), 32.5 (1C, C(13)H₃), 30.8 (1C, C(30)H₃), 30.3 (1C, C(31)H), 28.5 (3C, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 26.9 (1C, C(15)H₃), 25.5 (3C, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 24.3 (1C, C(14)H₃), 19.4 (1C, C(32/33)H₃), 18.3 (1C, C(32/33)H₃), 14.2 (1C, C(7')H₃), 13.7 (1C, C(34)H₃). **$^{15}\text{N-NMR}$** (60.8 MHz, CDCl_3 , zweites Rotamer): $\delta = -257.7$ (N(18)H), -258.7 (N(1)), -261.6 (N(25)), -297.6 (N(16)). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3432$ cm⁻¹ (w, br), 3339 (w, br), 3052 (w), 2963 (m), 2930 (m), 2875 (w), 1677 (m), 1639 (m), 1544 (w), 1481 (m), 1389 (w), 1366 (m), 1317 (m), 1278 (m), 1244 (m), 1151 (m), 1132 (m), 1101 (m), 1026 (w), 983 (w), 930 (w), 901 (w), 863 (w), 804 (w), 740 (m), 692 (w), 572 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 290 nm (3.71). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$ [M+Na]⁺ 677.42486; gef. 677.42522.

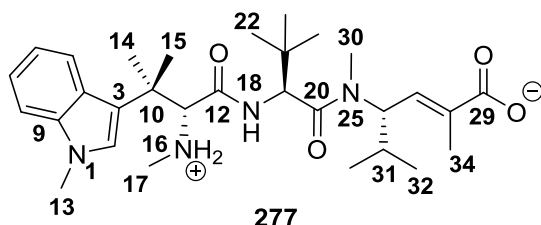
4.2.4.16 Ethyl-3-methyl-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-2-(methyldamino)butanoat (276)



Dipeptid **274** (0.027 mmol, 1.05 Äq., TFA-Salz, erhalten aus der Umsetzung von 11.0 mg seines NHBoc-Derivats mit TFA) wurde in EtOH (95% aq., 0.5 mL) gelöst und *N*-Ethylmorpholin (10 µL, 0.076 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach 5 min Rühren wurden die Carbonsäure (*R*)-**40** (Darstellung analog zu 4.2.4.15, 9.1 mg, 0.025 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (95% aq., 0.5 mL) gelöst sowie HOBt (1.2 mg, 0.009 mmol, 0.35 Äq.) hinzugefügt und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. EDC · HCl (5.8 mg, 0.030 mmol, 1.2 Äq.) wurde zugegeben, die Mischung auf RT gebracht und 16 h gerührt. Dann wurde H₂O (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (3x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (2:1 → 1:1)] wurden Tripeptid **275** (2.9 mg, 0.004 mmol, 17%) sowie Ethylester **276** (3.2 mg, 0.011 mmol, 44%) als gelbliche Öle erhalten.

DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.18$. $[\alpha]_D^{22} = \pm 0$ ($c = 0.28$, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.83$ (dt, $J = 8.1$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(4)*H*), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.21 (ddd, $J = 8.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(6)*H*), 7.10 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 6.85 (s, 1H, C(2)*H*), 4.13–4.01 (m, 2H, C(6')*H*₂), 3.74 (s, 3H, C(8')*H*₃), 3.72 (s, 1H, C(2')*H*), 2.26 (s, 3H, C(5')*H*₃), 1.73 (br s, 2H, NH₂⁺), 1.52 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.50 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7')*H*₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.0$ (1C, C(3')), 137.8 (1C, C(7a)), 126.6 (1C, C(2)*H*), 126.1 (1C, C(3a)), 121.3 (1C, C(6)*H*), 121.1 (1C, C(4)*H*), 120.5 (1C, C(3)), 118.6 (1C, C(5)*H*), 109.5 (1C, C(7)*H*), 71.7 (1C, C(2')*H*), 60.2 (1C, C(6')*H*₂), 38.3 (1C, C(1')), 35.7 (1C, C(5')*H*₃), 32.7 (1C, C(8')*H*₃), 26.0 (1C, C(4')*H*₃), 24.5 (1C, C(4')*H*₃), 14.0 (1C, C(7')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3051$ cm⁻¹ (w), 2961 (m), 2926 (m), 2854 (w), 2794 (w), 1724 (m), 1613 (w), 1542 (w), 1464 (m), 1369 (m), 1329 (m), 1230 (m), 1172 (m), 1157 (m), 1102 (m), 1027 (m), 856 (w), 804 (w), 737 (m), 698 (w), 640 (w), 565 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.55). **HRESIMS**: ber. für C₁₇H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺ 289.19105; gef. 289.19133.

4.2.4.17 11-*epi*-Hemiasterlin (277)

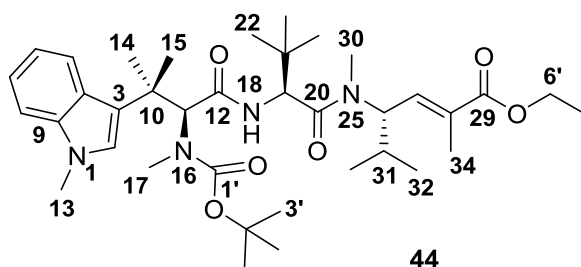


Das geschützte Tripeptid **275** (23.1 mg, 0.035 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in einem Gemisch aus MeOH (3 mL) und H₂O (1.5 mL) gelöst. LiOH-Monohydrat (7.4 mg, 0.176 mmol, 5.0 Äq.) wurde hinzugegeben und für 29 h gerührt, bis die DC den vollständigen Umsatz zur Säure zeigte. Dann wurde der pH-Wert der Mischung durch Zugabe von Zitronensäure (10% aq., 20 mL) auf 1–2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3x 10 mL) extrahiert, die VOP über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die rohe, freie Carbonsäure (24.4 mg) wurde in DCM (5 mL) gelöst und die Mischung auf 0 °C gekühlt. TFA (6.8 µL, 0.088 mmol, 2.5 Äq.) wurde zugegeben und nach 1 h Rühren bei 0 °C noch weiteres TFA (6.8 µL, 0.088 mmol, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde das Gemisch auf RT gebracht und weitere 88 h gerührt. In dieser Zeit wurde zusätzliche TFA (30 Äq.) in drei

Portionen (je 27.2 μL , 0.353 mmol, 10 Äq.) nach 14 h, 17 h und 21 h hinzugefügt. Eine solche inkrementelle Addition war vorteilhaft, da die Zugabe von TFA in einer Portion zur Nebenproduktbildung (mittels DC detektiert) führte. Nach per DC ermittelter Beendigung der Reaktion wurden TFA und DCM im Vakuum entfernt und der Rückstand wiederholt mit DCM (5x 2 mL) azeotropiert, um TFA-Rückstände zu entfernen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)] wurde 11-*epi*-Hemiasterlin (**277**, 14.4 mg, 0.027 mmol, 78% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 138-140 °C. **DC** [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)]: R_f = 0.46 (Ethylester entschützt). **DC** [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)]: R_f = 0.43 (*epi*-Hemiasterlin **277**). $[\alpha]_D^{24} = -62.3$ ($c = 0.26$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, C(5)*H*), 7.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, N(18)*H*), 7.30 (ap. d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C(8)*H*), 7.22 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(7)*H*), 7.10 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(6)*H*), 6.84 (s, 1H, C(2)*H*), 6.78 (dq, $J = 9.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(27)*H*), 5.64 (br s, 2H, N(16)*H*₂⁺), 5.16 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1H, C(26)*H*), 4.78 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, C(19)*H*), 3.73 (s, 3H, C(13)*H*₃), 3.63 (s, 1H, C(11)*H*), 3.06 (s, 3H, C(30)*H*₃), 2.16 (s, 3H, C(17)*H*₃), 1.93 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, C(34)*H*₃), 1.93-1.88 (m, 1H, C(31)*H*), 1.54 (s, 3H, C(15)*H*₃), 1.35 (s, 3H, C(14)*H*₃), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(32/33)*H*₃), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(32/33)*H*₃), 0.86 (s, 9H, C(22)*H*₃, C(23)*H*₃, C(24)*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): δ = 172.4 (1C, C(12)), 172.1 (1C, C(29)), 171.6 (1C, C(20)), 140.4 (1C, C(27)*H*), 138.1 (1C, C(9)), 132.1 (1C, C(28)), 126.7 (1C, C(2)*H*), 125.6 (1C, C(4)), 121.7 (1C, C(7)*H*), 121.0 (2C, C(3), C(5)*H*), 119.0 (1C, C(6)*H*), 109.7 (1C, C(8)*H*), 72.0 (1C, C(11)*H*), 56.2 (1C, C(26)*H*), 54.5 (1C, C(19)*H*), 38.9 (1C, C(10)), 36.1 (1C, C(17)*H*₃), 35.2 (1C, C(21)), 32.7 (1C, C(13)*H*₃), 31.1 (1C, C(30)*H*₃), 29.9 (1C, C(31)*H*), 26.7 (1C, C(15)*H*₃), 26.5 (3C, C(22)*H*₃, C(23)*H*₃, C(24)*H*₃), 23.5 (1C, C(14)*H*₃), 19.5 (1C, C(32/33)*H*₃), 19.1 (1C, C(32/33)*H*₃), 13.7 (1C, C(34)*H*₃). **$^{15}\text{N-NMR}$** (60.8 MHz, CDCl_3): δ = -259.4 (N(1)), -260.2 (N(25)), -261.8 (N(18)*H*), -348.9 (N(16)*H*₂⁺). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3330 cm^{-1} (w, br), 3050 (w), 2962 (m), 2928 (m), 2873 (m), 2800 (w), 1632 (m), 1508 (m), 1481 (m), 1465 (m), 1410 (m), 1388 (m), 1369 (m), 1332 (w), 1279 (m), 1232 (m), 1136 (w), 1104 (m), 1086 (m), 1021 (m), 980 (m), 805 (m), 741 (s), 664 (m), 574 (m), 538 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 289 nm (3.66). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 527.35918; gef. 527.35955.

4.2.4.18 *N*¹⁶-*tert*-Butoxycarbonylhemiasterlinethylester (**44**)



Die freie Carbonsäure (S)-**40** wurde mit der bei 4.2.4.15 beschriebenen Ultraschallmethode aus (S)-**57** (50.4 mg, 0.135 mmol) dargestellt. Die rohe Carbonsäure (S)-**40** (53.1 mg) wurde direkt in der Kupplung eingesetzt.

Dipeptid **274**^[30] (0.141 mmol, 1.05 Äq.,

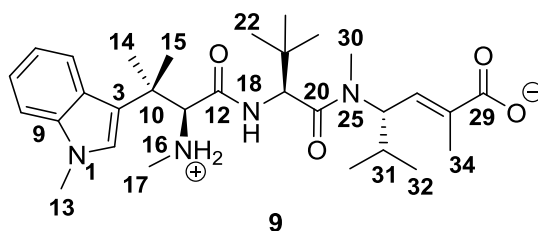
TFA-Salz aus der Umsetzung von 58.3 mg seines NHBoc-Derivats mit TFA) wurde bei 0 °C in DCM (1 mL) gelöst. DIPEA (117 μL , 0.673 mmol, 5.0 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung für 10 min gerührt, um überschüssiges TFA zu neutralisieren. Dann wurde die freie Carbonsäure (S)-**40** (53.1 mg, 0.135 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in DCM (2 mL) hinzugefügt. Nach der Zugabe von BEP (40.5 mg, 0.148 mmol, 1.1 Äq.) wurde das Gemisch für 15 min bei 0 °C

gerührt. Dann wurde mit DCM (30 mL) verdünnt und die organische Lösung mit ges. NH_4Cl -Lsg., ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 10 mL) gewaschen. Die VOP wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, CHCl_3/EA (10:1)] wurde Tripeptid **44** (67.2 mg, 0.103 mmol, 76% über 2 Stufen) als farbloser Feststoff erhalten. Die Verbindung zeigte im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.6:1 in CDCl_3).

Schmp.: 156-157 °C. **DC** [CHCl_3/EA (10:1)]: R_f = 0.25. $[\alpha]_D^{24} = -99.4$ ($c = 0.86$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(5)H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(8)H), 7.25 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(7)H), 7.21 (ddd, $J = 7.9$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)H), 7.11 (s, 1H, C(2)H), 6.64-6.62 (m, 1H, C(27)H), 6.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, N(18)H), 5.99 (s, 1H, C(11)H), 5.07-5.03 (m, 1H, C(26)H), 4.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, C(19)H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(6')H₂), 3.75 (s, 3H, C(13)H₃), 3.02 (s, 3H, C(17)H₃), 2.95 (s, 3H, C(30)H₃), 1.93-1.86 (m, 1H, C(31)H), 1.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, C(34)H₃), 1.53 (s, 3H, C(14/15)H₃), 1.52 (s, 9H, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 1.45 (s, 3H, C(14/15)H₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7')H₃), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.45 (s, 9H, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = 171.4 (1C, C(20)), 170.4 (1C, C(12)), 167.8 (1C, C(29)), 157.3 (1C, C(1')), 139.1 (1C, C(27)H), 138.0 (1C, C(9)), 132.4 (1C, C(28)), 126.6 (1C, C(2)H), 125.0 (1C, C(4)), 122.1 (1C, C(7)H), 121.9 (1C, C(3)), 121.5 (1C, C(5)H), 119.7 (1C, C(6)H), 109.3 (1C, C(8)H), 79.5 (1C, C(2')), 63.0 (1C, C(11)H), 60.8 (1C, C(6')H₂), 55.9 (1C, C(26)H), 55.2 (1C, C(19)H), 39.7 (1C, C(10)), 34.7 (1C, C(17)H₃), 33.8 (1C, C(21)), 32.6 (1C, C(13)H₃), 31.1 (1C, C(30)H₃), 30.1 (1C, C(31)H), 28.5 (3C, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 27.7 (1C, C(14/15)H₃), 25.9 (3C, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 24.1 (1C, C(14/15)H₃), 19.5 (1C, C(32/33)H₃), 18.8 (1C, C(32/33)H₃), 14.2 (1C, C(7')H₃), 13.9 (1C, C(34)H₃). **$^{15}\text{N-NMR}$** (60.8 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): δ = -257.9 (N(1)), -259.6 (N(25)), -260.6 (N(18)H), -296.7 (N(16)). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, C(5)H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(8)H), 7.25 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(7)H), 7.10-7.08 (m, 1H, C(6)H), 7.08 (s, 1H, C(2)H), 6.64-6.62 (m, 1H, C(27)H), 6.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, N(18)H), 5.67 (s, 1H, C(11)H), 5.07-5.03 (m, 1H, C(26)H), 4.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, C(19)H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(6')H₂), 3.76 (s, 3H, C(13)H₃), 3.02 (s, 3H, C(17)H₃), 2.95 (s, 3H, C(30)H₃), 1.93-1.86 (m, 1H, C(31)H), 1.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, C(34)H₃), 1.56 (s, 3H, C(14/15)H₃), 1.54 (s, 9H, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 1.50 (s, 3H, C(14/15)H₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7')H₃), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.50 (s, 9H, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = 171.3 (1C, C(20)), 169.8 (1C, C(12)), 167.7 (1C, C(29)), 156.3 (1C, C(1')), 138.9 (1C, C(27)H), 138.0 (1C, C(9)), 132.5 (1C, C(28)), 126.8 (1C, C(2)H), 125.0 (1C, C(4)), 122.0 (1C, C(7)H), 121.6 (1C, C(3)), 120.7 (1C, C(5)H), 118.8 (1C, C(6)H), 109.8 (1C, C(8)H), 80.7 (1C, C(2')), 64.2 (1C, C(11)H), 60.8 (1C, C(6')H₂), 56.0 (1C, C(26)H), 54.9 (1C, C(19)H), 39.5 (1C, C(10)), 34.4 (1C, C(17)H₃), 34.1 (1C, C(21)), 32.7 (1C, C(13)H₃), 31.1 (1C, C(30)H₃), 30.1 (1C, C(31)H), 28.6 (3C, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 27.7 (1C, C(14/15)H₃), 25.9 (3C, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 24.3 (1C, C(14/15)H₃), 19.5 (1C, C(32/33)H₃), 18.8 (1C, C(32/33)H₃), 14.2 (1C, C(7')H₃), 13.9 (1C, C(34)H₃). **$^{15}\text{N-NMR}$** (60.8 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): δ = -257.5 (N(1)), -259.6 (N(25)),

–260.4 (*N*(18)H), –296.5 (*N*(16)). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3375 cm^{–1} (m), 3056 (w), 2969 (m), 2935 (m), 2878 (w), 1705 (m), 1668 (m), 1634 (m), 1541 (w), 1505 (m), 1479 (m), 1446 (m), 1388 (m), 1368 (m), 1317 (m), 1283 (m), 1248 (m), 1154 (m), 1135 (m), 1098 (m), 1024 (m), 979 (w), 929 (w), 890 (w), 860 (w), 824 (w), 747 (m), 687 (w), 663 (w), 596 (w), 572 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 290 nm (3.73). **HRESIMS**: ber. für C₃₇H₅₈N₄O₆Na [M+Na]⁺ 677.42486; gef. 677.42516.

4.2.4.19 Hemiasterlin (9)



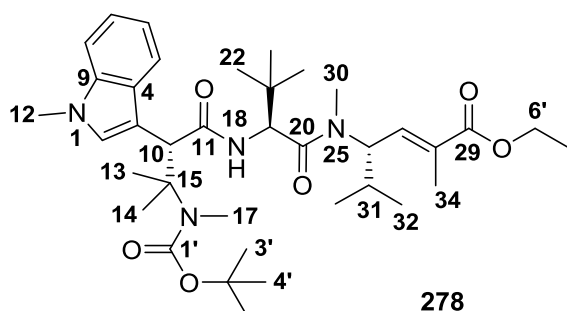
Das geschützte Tripeptid **44** (50.9 mg, 0.078 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in einem Gemisch aus MeOH (7.5 mL) und H₂O (2.5 mL) gelöst. LiOH-Monohydrat (22.8 mg, 0.544 mmol, 7.0 Äq.) wurde hinzugegeben und das Gemisch für 24 h gerührt. Dann wurde der pH-Wert der

Mischung durch Zugabe von Zitronensäure (10% aq., 25 mL) auf 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3x 20 mL) extrahiert, die VOP über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die erhaltene freie Carbonsäure (48.0 mg) wurde in DCM (4 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. TFA (240 µL, 3.109 mmol, 40 Äq.) wurde zugegeben, die Mischung langsam auf RT gebracht und insgesamt für 19 h gerührt. TFA und DCM wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals mit DCM (5x 3 mL) azeotropiert, um überschüssige TFA zu entfernen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, DCM/MeOH (20:1 → 10:1)] wurde Hemiasterlin (**9**, 27.3 mg, 0.052 mmol, 67% über 2 Stufen) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit vorherigen Publikationen überein.^[17,55]

Schmp.: 223-225 °C. **DC** [CHCl₃/MeOH (10:1)]: *R*_f = 0.43 (nach Verseifung). **DC** [DCM/MeOH (20:1)]: *R*_f = 0.24 (Hemiasterlin (**9**)). $[\alpha]_D^{22}$ = –116.7 (*c* = 0.06, MeOH). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, *N*(18)H), 7.91 (ap. d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C(5)H), 7.31 (ap. dt, *J* = 8.3 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H, C(8)H), 7.23 (ddd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, C(7)H), 7.08 (ddd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, C(6)H), 6.87 (s, 1H, C(2)H), 6.78 (dq, *J* = 9.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, C(27)H), 5.60 (br s, 2H, *N*(16)H₂⁺), 5.13 (dd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 9.6 Hz, 1H, C(26)H), 4.90 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, C(19)H), 3.76 (s, 3H, C(13)H₃), 3.61 (s, 1H, C(11)H), 3.07 (s, 3H, C(30)H₃), 2.04 (s, 3H, C(17)H₃), 1.94-1.87 (m, 1H, C(31)H), 1.92 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, C(34)H₃), 1.59 (s, 3H, C(14)H₃), 1.45 (s, 3H, C(15)H₃), 1.01 (s, 9H, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C(32/33)H₃). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 172.7 (1C, C(12)), 172.1 (1C, C(29)), 171.7 (1C, C(20)), 140.5 (1C, C(27)H), 138.0 (1C, C(9)), 132.1 (1C, C(28)), 126.8 (1C, C(2)H), 125.5 (1C, C(4)), 121.6 (1C, C(7)H), 121.0 (1C, C(5)H), 120.6 (1C, C(3)), 118.8 (1C, C(6)H), 109.5 (1C, C(8)H), 72.4 (1C, C(11)H), 56.0 (1C, C(26)H), 54.6 (1C, C(19)H), 38.4 (1C, C(10)), 35.7 (1C, C(17)H₃), 34.9 (1C, C(21)), 32.7 (1C, C(13)H₃), 31.1 (1C, C(30)H₃), 29.8 (1C, C(31)H), 27.6 (1C, C(14)H₃), 26.6 (3C, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 23.4 (1C, C(15)H₃), 19.3 (1C, C(32/33)H₃), 18.9 (1C, C(32/33)H₃), 13.6 (1C, C(34)H₃). **¹⁵N-NMR** (60.8 MHz, CDCl₃): δ = –259.2 (*N*(1)), –260.4 (*N*(25)), –262.8 (*N*(18)H), –348.1 (*N*(16)H₂⁺). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3330 cm^{–1} (w, br), 3051 (w), 2960 (m), 2925 (m), 2873 (w), 1674 (m), 1635 (m), 1482 (m), 1466 (m), 1406 (w), 1370 (w),

1332 (w), 1279 (w), 1235 (m), 1136 (w), 1105 (w), 1084 (w), 1023 (w), 980 (w), 808 (w), 739 (m), 697 (w), 644 (w), 578 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.63). **CD**: λ_{\min} = 226 nm, $\Delta\epsilon$ = -42.72 L·mol⁻¹·cm⁻¹ (c = 0.01 mg/mL, MeOH). **HRESIMS**: ber. für C₃₀H₄₇N₄O₄ [M+H]⁺ 527.35918; gef. 527.35937.

4.2.4.20 Ethyl-(10*S*,13*S*,*E*)-10-(*tert*-butyl)-13-isopropyl-2,2,5,6,6,12,15-heptamethyl-7-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4,8,11-trioxo-3-oxa-5,9,12-triazahexadec-14-en-16-oat (**278**)



Der *N*-methylierte Methylester **219** (74.0 mg, 0.198 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeOH (6 mL) und H₂O (2 mL) gelöst. LiOH·H₂O (82.9 mg, 1.976 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch für 16 h bei RT gerührt. Nach 8 h Reaktionszeit in einem Ultraschallbad (Temperaturanstieg von 20 auf 65 °C) wurde Bariumhydroxid-Oktahydrat

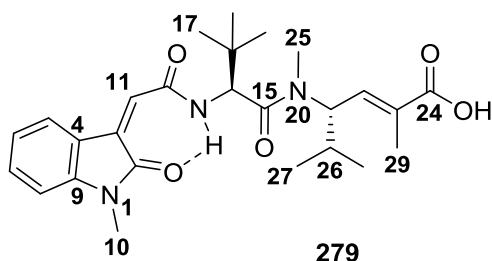
(1.246 g, 3.952 mmol, 20.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch weitere 38 h unter Ultraschalleinwirkung umgesetzt (in 4 Intervallen, erneuter Temperaturanstieg auf 65 °C). Nach jeder Ultraschalleinwirkung wurde bei RT gerührt (Gesamtzeit: 98 h). Zur Vervollständigung der Reaktion wurde weiteres LiOH·H₂O (41.5 mg, 0.988 mmol, 5.0 Äq.) hinzugegeben und die Mischung für 8 h unter Rückfluss erhitzt. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 168 h (7 d) zeigte sich in der DC vollständiger Umsatz. Die Mischung wurde durch Zugabe von Zitronensäure (10% aq., 30 mL) auf pH 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit CHCl₃ (3x 20 mL) extrahiert, die VOP über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die rohe Carbonsäure (76.9 mg) wurde direkt in der folgenden Kupplung umgesetzt.

Das literaturbekannte Dipeptid **274**^[30] (0.207 mmol, 1.05 Äq., TFA-Salz, durch Behandlung von 85.6 mg seines NHBoc-Derivats mit TFA/DCM (1:5) erhalten) wurde bei 0 °C in DCM (2 mL) gelöst. DIPEA (172 µL, 0.988 mmol, 5.0 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch für 10 min gerührt, um überschüssiges TFA unschädlich zu machen. Dann wurde die Carbonsäure (76.9 mg, 0.198 mmol, 1.0 Äq.) als Lösung in DCM (2 mL) zugegeben. Nach der Zugabe von BEP (59.5 mg, 0.217 mmol, 1.1 Äq.) wurde das Gemisch für 30 min bei 0 °C gerührt und dann mit DCM (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (3:1→2:1)] wurde das Tripeptid **278** (106.3 mg, 0.162 mmol, 82% über 2 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Die Verbindung wurde als Diastereomergemisch (Verhältnis ~3:1) erhalten.

DC [PE/TBME (1:1)]: R_f = 0.41 (Hauptdiastereomer) | 0.49 (Nebendiastereomer). $[\alpha]_D^{23}$ = -105.8 (c = 0.36, MeOH, 3:1-Diastereomergemisch). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ = 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H, C(5)*H*), 7.34 (s, 1H, C(2)*H*), 7.28-7.26 (m, 1H, C(8)*H*), 7.19 (ddd, J = 8.1 Hz, J = 7.1 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, C(7)*H*), 7.09 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(6)*H*), 6.65 (dq, J = 9.6 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, C(27)*H*), 6.51 (d,

$J = 8.9$ Hz, 1H, N(18)H), 5.11 (br s, 1H, C(10)H), 5.11 (ap. t, $J = 10.0$ Hz, 1H, C(26)H), 4.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, C(19)H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(6')H₂), 3.76 (s, 3H, C(12)H₃), 3.03 (s, 3H, C(30)H₃), 2.49 (s, 3H, C(17)H₃), 1.96-1.89 (m, 1H, C(31)H), 1.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, C(34)H₃), 1.58 (s, 3H, C(13/14)H₃), 1.56 (s, 9H, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 1.39 (s, 3H, C(13/14)H₃), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7')H₃), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.81 (s, 9H, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): $\delta = 172.8$ (1C, C(11)), 171.2 (1C, C(20)), 167.8 (1C, C(29)), 155.9 (1C, C(1')), 138.6 (1C, C(27)H), 136.2 (1C, C(9)), 132.4 (1C, C(28)), 129.3 (1C, C(2)H), 128.8 (1C, C(4)), 121.2 (1C, C(7)H), 119.7 (1C, C(5)H), 119.0 (1C, C(6)H), 110.0 (1C, C(3)), 108.8 (1C, C(8)H), 79.5 (1C, C(2')), 60.8 (1C, C(6')H₂), 60.7 (1C, C(15)), 55.9 (1C, C(26)H), 54.5 (1C, C(19)H), 48.7 (1C, C(10)H), 35.5 (1C, C(21)), 32.8 (1C, C(12)H₃), 32.5 (1C, C(17)H₃), 31.1 (1C, C(30)H₃), 29.9 (1C, C(31)H), 28.7 (3C, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 26.4 (3C, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 25.7 (1C, C(13/14)H₃), 25.2 (1C, C(13/14)H₃), 19.4 (1C, C(32/33)H₃), 19.1 (1C, C(32/33)H₃), 14.2 (1C, C(7')H₃), 13.9 (1C, C(34)H₃). **¹⁵N-NMR** (60.8 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): $\delta = -256.5$ (N(1)), -258.9 (N(18)H), -261.0 (N(25)), -286.5 (N(16)). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): $\delta = 7.71$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, C(5)H), 7.23-7.21 (m, 1H, C(8)H), 7.16 (ddd, $J = 8.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(7)H), 7.14 (s, 1H, C(2)H), 7.07 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(6)H), 6.53 (dq, $J = 9.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(27)H), 6.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, N(18)H), 5.05 (br s, 1H, C(10)H), 4.86 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, C(26)H), 4.81 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, C(19)H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(6')H₂), 3.71 (s, 3H, C(12)H₃), 2.87 (s, 3H, C(30)H₃), 2.75 (s, 3H, C(17)H₃), 1.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, C(34)H₃), 1.64-1.58 (m, 1H, C(31)H), 1.63 (s, 3H, C(13/14)H₃), 1.55 (s, 9H, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 1.42 (s, 3H, C(13/14)H₃), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7')H₃), 0.96 (s, 9H, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 0.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(32/33)H₃), 0.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C(32/33)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): $\delta = 172.9$ (1C, C(11)), 171.4 (1C, C(20)), 167.8 (1C, C(29)), 155.9 (1C, C(1')), 138.6 (1C, C(27)H), 136.5 (1C, C(9)), 132.7 (1C, C(28)), 129.2 (1C, C(2)H), 128.4 (1C, C(4)), 121.2 (1C, C(7)H), 120.1 (1C, C(5)H), 119.0 (1C, C(6)H), 109.7 (1C, C(3)), 108.7 (1C, C(8)H), 79.5 (1C, C(2')), 61.1 (1C, C(15)), 60.8 (1C, C(6')H₂), 55.4 (1C, C(26)H), 54.5 (1C, C(19)H), 49.3 (1C, C(10)H), 35.0 (1C, C(21)), 32.7 (1C, C(12)H₃), 32.6 (1C, C(17)H₃), 30.9 (1C, C(30)H₃), 29.9 (1C, C(31)H), 28.8 (3C, C(3')H₃, C(4')H₃, C(5')H₃), 26.5 (3C, C(22)H₃, C(23)H₃, C(24)H₃), 26.3 (1C, C(13/14)H₃), 25.0 (1C, C(13/14)H₃), 19.3 (1C, C(32/33)H₃), 17.5 (1C, C(32/33)H₃), 14.2 (1C, C(7')H₃), 13.7 (1C, C(34)H₃). **¹⁵N-NMR** (60.8 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): $\delta = -257.1$ (N(1)), -258.7 (N(18)H), -260.8 (N(25)), -286.3 (N(16)). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3428$ cm⁻¹ (w, br), 2961 (m), 2926 (m), 2873 (w), 1712 (m), 1681 (m), 1640 (m), 1473 (m), 1388 (w), 1362 (m), 1279 (m), 1245 (m), 1157 (m), 1104 (m), 1019 (m), 981 (w), 862 (w), 800 (m), 741 (m), 689 (w), 582 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.65). **HRESIMS**: ber. für C₃₇H₅₈N₄O₆Na [M+Na]⁺ 677.42486; gef. 677.42482.

4.2.4.21 (*S,E*)-2,5-Dimethyl-4-((*S*)-*N*,3,3-trimethyl-2-(2-((*Z*)-1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)acetamido)butanamido)hex-2-ensäure (**279**)



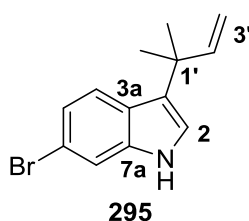
Das geschützte Tripeptid **278** (96.9 mg, 0.148 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in einem Gemisch aus MeOH (9 mL) und H₂O (3 mL) suspendiert. LiOH · H₂O (49.7 mg, 1.184 mmol, 8.0 Äq.) wurde zugegeben und für 17 h gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von Zitronensäure (10% aq., 25 mL) auf pH 1-2 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit

CHCl₃ (3x 20 mL) extrahiert, die VOP über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die rohe Carbonsäure (99.7 mg) wurde in DCM (10 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C abgekühlt. TFA (684 µL, 8.878 mmol, 60 Äq.) wurde hinzugefügt und das Gemisch für 2.5 h bei 0 °C, gefolgt von 2 h bei RT umgesetzt. TFA und DCM wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrmals mit DCM (5x 10 mL) azeotropiert, um überschüssige TFA zu entfernen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1 → 5:1)] wurde das Indolinon **279** (36.8 mg, 0.078 mmol, 53% über 2 Schritte) als gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 171-172 °C. **DC** [CHCl₃/MeOH (10:1)]: R_f = 0.74 (Ethylester entschützt). **DC** [CHCl₃/MeOH (10:1)]: R_f = 0.50 (Indolinon **279**). $[\alpha]_D^{23}$ = -118.4 (c = 0.19, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H, N(13)H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H, C(5)H), 7.37 (td, J = 7.8 Hz, J = 1.1 Hz, 1H, C(7)H), 7.08 (td, J = 7.7 Hz, J = 0.8 Hz, 1H, C(6)H), 6.90 (s, 1H, C(11)H), 6.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H, C(8)H), 6.83-6.77 (m, 1H, C(22)H), 5.23 (t, J = 10.1 Hz, 1H, C(21)H), 4.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H, C(14)H), 3.29 (s, 3H, C(10)H₃), 3.08 (s, 3H, C(25)H₃), 1.96 (s, 3H, C(29)H₃), 1.95-1.85 (m, 1H, C(26)H), 1.09 (s, 9H, C(17)H₃, C(18)H₃, C(19)H₃), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C(27/28)H₃), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C(27/28)H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.3 (1C, C(24)), 171.2 (1C, C(15)), 166.3 (1C, C(2)), 163.8 (1C, C(12)), 143.2 (1C, C(9)), 141.0 (1C, C(22)H), 132.7 (1C, C(3)), 131.7 (1C, C(23)), 131.5 (1C, C(7)H), 129.7 (1C, C(11)H), 123.0 (1C, C(6)H), 122.4 (1C, C(4)), 120.8 (1C, C(5)H), 108.6 (1C, C(8)H), 56.5 (1C, C(14)H), 56.0 (1C, C(21)H), 35.4 (1C, C(16)), 30.9 (1C, C(25)H₃), 29.9 (1C, C(26)H), 26.7 (3C, C(17)H₃, C(18)H₃, C(19)H₃), 26.4 (1C, C(10)H₃), 19.4 (1C, C(27/28)H₃), 18.7 (1C, C(27/28)H₃), 13.6 (1C, C(29)H₃). **¹⁵N-NMR** (60.8 MHz, CDCl₃): δ = -247.4 (N(1)), -253.2 (N(13)H), -260.6 (N(20)). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3193 cm⁻¹ (w, br), 3042 (w), 2957 (m), 2924 (m), 2854 (m), 1687 (m), 1639 (m), 1592 (m), 1561 (m), 1472 (m), 1408 (w), 1381 (m), 1349 (w), 1275 (m), 1242 (m), 1181 (w), 1128 (w), 1094 (m), 1058 (w), 979 (m), 919 (w), 860 (w), 807 (m), 789 (m), 754 (m), 655 (m), 611 (m), 541 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 319 nm (3.82), 266 (4.35), 260 (4.35). **HRESIMS**: ber. für C₂₆H₃₅N₃O₅Na [M+Na]⁺ 492.24689; gef. 492.24612.

4.2.5 Synthesen zu Kapitel 3.3

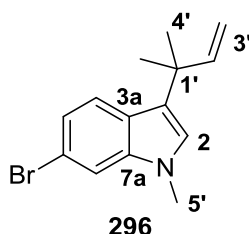
4.2.5.1 6-Brom-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-1H-indol (295)



6-Bromindol (**294**, 2.000 g, 10.202 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.116 g, 0.102 mmol, 1 mol%) wurden unter Schlenk-Bedingungen in trockenem, entgastem THF (100 mL) vorgelegt. Anschließend wurde 2-Methylbuten-3-ol (**178**, 10.66 mL, 102.020 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben und Triethylboran (24.49 mL, 24.485 mmol, 1 M in Hexan, 2.4 Äq.) langsam zugetropft. Das Gemisch wurde 5 d bei RT gerührt und anschließend mit TBME (250 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (75 mL) und ges. NaCl -Lsg. (2 x 50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] aufgereinigt. Das *tert*-prenylierte Bromindol **295** (1.856 g, 7.026 mmol, 69%) wurde als schwach bräunlicher Feststoff erhalten.

Schmp.: 68–70 °C. **DC** [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.34$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.86$ (br. s, 1H, NH), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, C(4)H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, C(7)H), 7.15 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, C(5)H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, C(2)H), 6.08 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H, C(2')H), 5.04 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.02 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 1.49 (s, 6H, CH₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.4$ (1C, C(2')HCH₂), 137.9 (1C, C(7a)NH), 124.9 (1C, C(3a)CHCH), 124.1 (1C, C(3)), 122.6 (1C, C(4)H), 122.1 (1C, C(5)H), 120.7 (1C, C(2)H), 115.3 (1C, C(6)Br), 114.0 (1C, C(7)H), 110.9 (1C, C(3')H₂), 37.4 (1C, C(1')CH₃), 28.1 (2C, CH₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3460$ cm⁻¹ (m), 3432 (m), 3124 (w), 3086 (w), 3006 (w), 2966 (m), 2930 (m), 2871 (m), 1640 (m), 1610 (m), 1537 (m), 1451 (m), 1410 (m), 1384 (m), 1357 (m), 1331 (m), 1289 (m), 1224 (m), 1173 (w), 1127 (m), 1105 (m), 1050 (m), 1008 (m), 911 (s), 886 (m), 839 (m), 823 (m), 796 (s), 778 (m), 749 (m), 700 (m), 633 (m), 606 (m). **UV** (CHCl_3): λ_{max} (lg ϵ) = 295 nm (3.71), 286 (3.79), 240 (4.01), 231 (3.61). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 265/263 (23/24) [M]⁺, 250/248 (46/47), 238/236 (5/6), 209/207 (6/6), 169 (100), 154 (58), 141 (14), 129 (9), 115 (17), 102 (5), 63 (9), 51 (5). **HREIMS**: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}^{79}\text{Br}$ [M]⁺ 263.03041, gef. 263.02863.

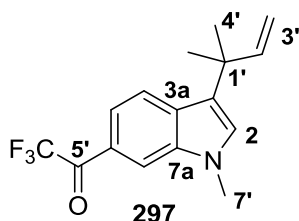
4.2.5.2 6-Brom-1-methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-1H-indol (296)



Das *tert*-prenylierte Bromindol **295** (0.642 g, 2.430 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in Aceton (25 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Zunächst wurde fein gemörseretes Kaliumhydroxid (0.818 g, 14.582 mmol, 6.0 Äq.) und anschließend MeI (760 μL , 12.152 mmol, 5.0 Äq.) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde auf RT erwärmt und für 3 h gerührt. Das Aceton wurde abrotiert und der halb feste Rückstand in Wasser (15 mL) gelöst. TBME (30 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] aufgereinigt. Das methylierte Bromindol **296** (0.597 g, 2.155 mmol, 89%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 67-68 °C. **DC** [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.70$. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.54$ (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 0.4$ Hz, 1H, C(4)H), 7.42 (dd, $J = 1.7$ Hz, $J = 0.4$ Hz, 1H, C(7)H), 7.14 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, C(5)H), 6.79 (s, 1H, C(2)H), 6.08 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H, C(2')H), 5.04 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.01 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 3.70 (s, 3H, C(5')H₃), 1.48 (s, 6H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.5$ (1C, C(2')HCH₂), 138.6 (1C, C(7a)NH), 125.7 (1C, C(2)H), 125.2 (1C, C(3a)CHCH), 122.7 (1C, C(4)H), 122.7 (1C, C(3)), 121.5 (1C, C(5)H), 115.0 (1C, C(6)Br), 112.3 (1C, C(7)H), 110.8 (1C, C(3')H₂), 37.4 (1C, C(1')CH₃), 32.7 (1C, NCH₃), 28.2 (2C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3116$ cm⁻¹ (w), 3086 (w), 3063 (w), 2965 (m), 2936 (m), 2869 (m), 2817 (w), 1854 (w), 1812 (w), 1608 (m), 1538 (m), 1478 (m), 1450 (m), 1415 (m), 1358 (m), 1326 (m), 1301 (m), 1221 (m), 1137 (m), 1115 (m), 1051 (m), 990 (m), 901 (m), 832 (m), 812 (m), 793 (s), 750 (m), 692 (m), 632 (m), 589 (m), 538 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 298 nm (3.78), 292 (3.79), 235 (4.54). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 279/277 (41/42) [M]⁺, 264/262 (86/89), 252/250 (9/10), 223/221 (5/5), 183 (100), 168 (59), 154 (8), 128 (7), 115 (9), 90 (7), 77 (4), 63 (3). **HREIMS**: ber. für C₁₄H₁₆N⁷⁹Br [M]⁺ 277.04906, gef. 277.04654.

4.2.5.3 2,2,2-Trifluor-1-(1-methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-1H-indol-6-yl)ethanon (**297**)

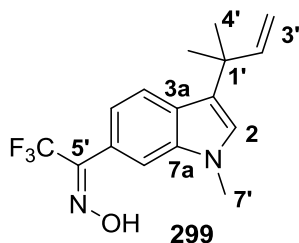


Das methylierte Bromindol **296** (1.000 g, 3.609 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen bei RT in THF (50 mL) gelöst und das Gemisch auf -78 °C gekühlt. *tert*-Butyllithium (4.75 mL, 9.023 mmol, 1.9 M in Pentan, 2.5 Äq.) wurde vorsichtig zugetropft und nach Beendigung der Zugabe 30 min weiter gerührt. Schließlich wurde CF₃COOEt (1.29 mL, 10.827 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch weitere 2 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) bei -78 °C beendet und auf RT erwärmt. Nach Hinzufügen von TBME (20 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (20:1)] aufgereinigt. Das trifluoracetylierte Indol **297** (0.922 g, 3.122 mmol, 87%) wurde als leuchtend gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 107 °C. **DC** [PE/EA (20:1)]: $R_f = 0.40$. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.08$ -8.07 (m, 1H, C(7)H), 7.79 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H, C(4)H), 7.77-7.74 (m, 1H, C(5)H), 7.13 (s, 1H, C(2)H), 6.09 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1H, C(2')H), 5.06 (dd, $J = 17.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.05 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 3.85 (s, 3H, C(7')H₃), 1.51 (s, 6H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 180.5$ (q, $^2J_{CF} = 34.1$ Hz, 1C, C(5')), 147.1 (1C, C(2')H), 137.0 (1C, C(7a)), 131.8 (1C, C(3a)), 131.1 (1C, C(2)H), 123.6 (1C, C(3)), 122.8 (1C, C(6)), 121.6 (1C, C(4)H), 119.6 (q, $^4J_{CF} = 2.1$ Hz, 1C, C(5)H), 117.3 (q, $^1J_{CF} = 291.7$ Hz, 1C, C(6')F₃), 112.8 (q, $^4J_{CF} = 2.0$ Hz, 1C, C(7)H), 111.2 (1C, C(3')H₂), 37.4 (1C, C(1')), 32.9 (1C, C(7')H₃), 28.2 (2C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (376.2 MHz, CDCl₃): $\delta = -70.461$. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3121$ cm⁻¹ (w), 2964 (m), 2932 (m), 2875 (w), 1687 (s), 1609 (m), 1527 (m), 1486 (m), 1428 (w), 1374 (m), 1334 (m), 1301 (m), 1262 (m), 1231 (m), 1174 (s), 1137 (s), 1097 (m), 1055 (m), 995 (m), 958 (m), 914 (m), 853 (m), 828 (m), 768 (m), 746 (m),

731 (m), 694 (m), 644 (m), 612 (m), 592 (m), 564 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 382 nm (3.78), 319 (4.05), 267 (4.14). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NONa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 318.10762, gef. 318.10778.

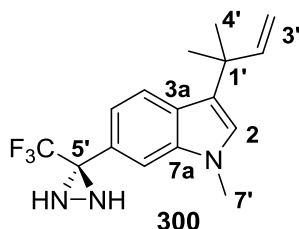
4.2.5.4 2,2,2-Trifluor-1-(1-methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-1H-indol-6-yl)ethanoxim (**299**)



In einem 100 mL-Rundkolben wurde das trifluoracetylierte Indol **297** (0.400 g, 1.355 mmol, 1.0 Äq.) bei RT in Ethanol (15 mL) und Pyridin (35 mL) gelöst. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.132 g, 1.896 mmol, 1.4 Äq.) wurde in einer Portion zugegeben und das Gemisch anschließend 24 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in TBME (70 mL) gelöst. Die organische Lösung wurde 2x mit H_2O (je 20 mL) und ges. NaCl -Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Das Indoloxim **299** (0.407 g, 1.312 mmol, 97%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 149-150 °C. **DC** [PE/EA (5:1)]: R_f = 0.32. **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ = 8.66 (br s, 1H, NOH), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C(4)H), 7.50 (s, 1H, C(7)H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C(5)H), 6.95 (s, 1H, C(2)H), 6.11 (dd, J = 17.4 Hz, J = 10.5 Hz, 1H, C(2')H), 5.08 (dd, J = 17.4 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.03 (dd, J = 10.5 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 3.77 (s, 3H, C(7')H₃), 1.51 (s, 6H, C(4')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): δ = 148.8 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 31.9 Hz, 1C, C(5')), 147.5 (1C, C(2')H), 136.9 (1C, C(7a)), 127.9 (1C, C(3a)), 127.5 (1C, C(2)H), 122.8 (1C, C(3)), 121.5 (1C, C(4)H), 120.9 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 275.1 Hz, 1C, C(6')F₃), 118.3 (1C, C(5)H), 118.1 (1C, C(6)), 110.8 (1C, C(3')H₂), 110.1 (1C, C(7)H), 37.4 (1C, C(1')), 32.7 (1C, C(7')H₃), 28.2 (2C, C(4')H₃). **$^{19}\text{F-NMR}$** (376.2 MHz, CDCl_3): δ = -66.679. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3258 cm^{-1} (w, br), 3087 (w), 2964 (m), 2927 (m), 1639 (w), 1617 (w), 1538 (w), 1482 (m), 1442 (m), 1424 (m), 1376 (m), 1333 (m), 1302 (m), 1260 (w), 1227 (m), 1173 (s), 1130 (s), 1058 (w), 1023 (m), 1005 (m), 960 (s), 913 (m), 857 (m), 814 (m), 761 (m), 731 (m), 696 (m), 637 (m), 569 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 315 nm (3.69), 294 (3.88), 258 (4.10). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{ONa}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.11852, gef. 333.11865.

4.2.5.5 1-Methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-6-(3-(trifluormethyl)diaziridin-3-yl)-1H-indol (**300**)

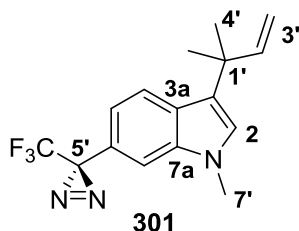


Oxim **299** (0.050 g, 0.161 mmol, 1.0 Äq.) und NEt_3 (33 μL , 0.242 mmol, 1.5 Äq.) wurden in TBME (20 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Tosylchlorid (0.038 g, 0.201 mmol, 1.25 Äq.) wurde zugegeben und nach 15 min Rühren wurde DMAP (0.002 g, 0.016 mmol, 10 mol%) hinzugefügt, das Gemisch auf RT erwärmt und für 23 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (25 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösung im Vakuum auf ca. 10 mL eingeeengt. Die Lösung des rohen Tosyloxims wurde dann zu vorher bei -70 °C ausgefrorenem flüssigem Ammoniak (20 mL) gegeben und das Gemisch unter Rühren über 16 h langsam auf RT gebracht. Nachdem alles Ammoniak verdampft war, wurde die verbleibende Suspension

über eine Pore 4-Fritte filtriert, der Filterkuchen mit TBME (3x 5 mL) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach zweifacher säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1) und DCM (100%) → PE/EA (5:1)] wurde Diaziridin **300** (0.013 g, 0.042 mmol, 26%) als gelbes Öl erhalten. Außerdem konnte das Edukt **299** (27 mg, 0.087 mmol, 54%) zurückgewonnen werden.

DC [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.20$. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.73$ (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H, C(4)H), 7.55-7.54 (m, 1H, C(7)H), 7.30-7.26 (m, 1H, C(5)H), 6.92 (s, 1H, C(2)H), 6.10 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H, C(2')H), 5.06 (dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.02 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 3.77 (s, 3H, C(7')H₃), 2.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 2.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 1.50 (s, 6H, CH₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.5$ (1C, C(2')H), 137.2 (1C, C(7a)), 127.6 (1C, C(3a)), 126.9 (1C, C(2)H), 124.4 (1C, C(6)), 123.9 (q, $^1J_{CF} = 278.2$ Hz, 1C, C(6')F₃), 122.7 (1C, C(3)), 121.7 (1C, C(4)H), 117.9 (1C, C(5)H), 110.8 (1C, C(3')H₂), 109.4 (1C, C(7)H), 58.6 (q, $^2J_{CF} = 35.7$ Hz, 1C, C(5')), 37.4 (1C, C(1')), 32.7 (1C, C(7')H₃), 28.2 (1C, C(4')H₃), 28.2 (1C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (376.2 MHz, CDCl₃): $\delta = -75.810$. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3241$ cm⁻¹ (m, br), 2966 (m), 2938 (m), 2873 (w), 1635 (w), 1543 (w), 1480 (m), 1424 (w), 1376 (m), 1332 (m), 1301 (m), 1203 (m), 1167 (s), 1136 (s), 1087 (m), 996 (m), 970 (m), 959 (m), 905 (m), 862 (m), 811 (m), 764 (m), 704 (m), 629 (m), 550 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 300 nm (3.77), 267 (3.76), 234 (4.48). **HRESIMS**: ber. für C₁₆H₁₉F₃N₃ [M+H]⁺ 310.15256, gef. 310.15268.

4.2.5.6 1-Methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-6-(3-(trifluormethyl)-3H-diazirin-3-yl)-1H-indol (301)

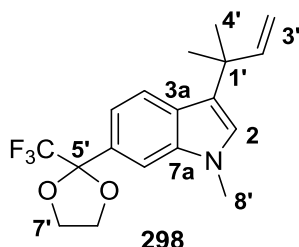


Bei 0 °C wurden Diaziridin **300** (13.0 mg, 0.042 mmol, 1.0 Äq.) und NEt₃ (19 µL, 0.134 mmol, 3.2 Äq.) unter Lichtausschluss in DCM (4 mL) gelöst. Iod (16.0 mg, 0.063 mmol, 1.5 Äq.) wurde hinzugefügt und für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Na₂S₂O₃-Lsg. (5 mL, 0.1 M aq.) zugegeben und für 30 min bei RT weitergerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit DCM (3x 5 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (5:1)] aufgereinigt. Das Diazirin **301** (6.3 mg, 0.020 mmol, 49%) wurde als oranger Feststoff erhalten.

DC [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.75$. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70$ (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.4$ Hz, 1H, C(4)H), 7.06 (s, 1H, C(7)H), 6.94-6.92 (m, 1H, C(5)H), 6.91 (s, 1H, C(2)H), 6.07 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.5$ Hz, 1H, C(2')H), 5.04 (dd, $J = 17.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.01 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 3.74 (s, 3H, C(7')H₃), 1.48 (s, 6H, CH₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 147.4$ (1C, C(2')H), 137.3 (1C, C(7a)), 127.3 (1C, C(3a)), 127.1 (1C, C(2)H), 122.6 (1C, C(3)), 122.5 (q, $^1J_{CF} = 274.7$ Hz, 1C, C(6')F₃), 122.0 (1C, C(4)H), 121.7 (1C, C(6)), 116.5 (1C, C(5)H), 110.8 (1C, C(3')H₂), 108.0 (1C, C(7)H), 37.4 (1C, C(1')), 32.7 (1C, C(7')H₃), 29.1 (q, $^2J_{CF} = 40.1$ Hz, 1C, C(5')), 28.2 (2C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (376.2 MHz, CDCl₃): $\delta = -65.697$. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3091$ cm⁻¹ (w), 2969 (m), 2936 (m), 2872 (w), 2080 (m), 1640 (w), 1606 (m), 1556 (w), 1484 (w), 1378 (m), 1361 (m), 1327 (m), 1249 (m),

1216 (w), 1186 (s), 1165 (m), 1137 (s), 1107 (m), 1050 (m), 1001 (m), 975 (m), 911 (m), 871 (w), 822 (m), 804 (s), 759 (m), 716 (m), 685 (m), 624 (m), 561 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 387 nm (2.89), 282 (3.81), 236 (4.45). **HRESIMS**: ber. für C₁₆H₁₇F₃N [M-N₂+H]⁺ 280.13076, gef. 280.13090.

4.2.5.7 1-Methyl-3-(2-methylbut-3-en-2-yl)-6-(2-(trifluormethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-1H-indol (298)

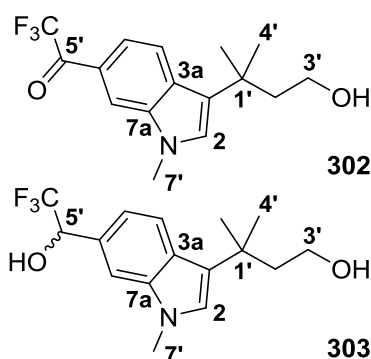


Eine Lösung von 2-Chlorethanol (214 μ L, 3.197 mmol, 2.0 Äq.) in DMF (19 mL) wurde auf -60 °C gekühlt und dann Trifluoracetylketon **297** (0.472 g, 1.598 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in THF (9 mL) zugegeben. Eine Lösung von Kalium-*tert*-butoxid (0.359 g, 3.197 mmol, 2.0 Äq.) in DMF (18 mL) wurde tropfenweise zugegeben und das Gemisch für 17 h bei -60 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch aufeinanderfolgende Zugabe von NH₄Cl-Lsg.

(5% aq., 15 mL), ges. NaCl-Lsg. (20 mL) und H₂O (25 mL) beendet, das Gemisch auf RT gebracht und die wässrige Phase mit EtOAc (5x 40 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (2x 25 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (7:1)] wurde Acetal **298** (0.469 g, 1.382 mmol, 86%) als gelber Feststoff erhalten.

Schmp.: 83 °C. **DC** [PE/EA (5:1)]: R_f = 0.57. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (dd, J = 8.5 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, C(4)H), 7.55 (d, J = 0.6 Hz, 1H, C(7)H), 7.32-7.28 (m, 1H, C(5)H), 6.89 (s, 1H, C(2)H), 6.11 (dd, J = 17.4 Hz, J = 10.5 Hz, 1H, C(2')H), 5.08 (dd, J = 17.4 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, C(3')H₂(trans)), 5.02 (dd, J = 10.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, C(3')H₂(cis)), 4.33-4.25 (m, 2H, C(7')H₂), 4.13-4.05 (m, 2H, C(7')H₂), 3.77 (s, 3H, C(8')H₃), 1.50 (s, 6H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 147.7 (1C, C(2')H), 137.1 (1C, C(7a)), 127.4 (1C, C(6)), 127.2 (1C, C(3a)), 126.5 (1C, C(2)H), 123.1 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.5 Hz, 1C, C(6')F₃), 122.4 (1C, C(3)), 121.0 (1C, C(4)H), 117.0 (1C, C(5)H), 110.6 (1C, C(3')H₂), 108.2 (1C, C(7)H), 105.5 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 32.0 Hz, 1C, C(5')), 66.7 (2C, C(7')H₂), 37.4 (1C, C(1')), 32.7 (1C, C(8')H₃), 28.1 (2C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (376.2 MHz, CDCl₃): δ = -81.836. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2968 cm⁻¹ (m), 2933 (w), 2906 (m), 1699 (w), 1614 (w), 1542 (w), 1477 (m), 1417 (w), 1361 (m), 1330 (m), 1261 (m), 1169 (s), 1116 (m), 1087 (s), 1053 (m), 998 (m), 972 (m), 949 (m), 911 (m), 862 (m), 838 (m), 814 (m), 769 (m), 725 (m), 696 (m), 619 (m), 598 (m), 548 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 383 nm (2.40), 301 (3.71), 273 (3.65), 232 (4.53). **HRESIMS**: ber. für C₁₈H₂₀F₃NO₂Na [M+Na]⁺ 362.13383, gef. 362.13401.

4.2.5.8 2,2,2-Trifluor-1-(3-(4-hydroxy-2-methylbutan-2-yl)-1-methyl-1*H*-indol-6-yl)ethan-1-on (**302**) und 3-Methyl-3-(1-methyl-6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-1*H*-indol-3-yl)butan-1-ol (**303**)

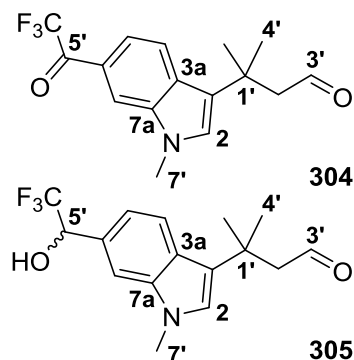


Trifluoracetylketon **297** (94.6 mg, 0.320 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen bei 0 °C in THF (4 mL) gelöst. 9-BBN (1.28 mL, 0.641 mmol, 0.5 M in THF, 2.0 Äq.) wurde zugetropft, das Gemisch auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Dann wurde erneut auf 0 °C gekühlt und schnell nacheinander EtOH (336 µL), NaOH (384 µL, 0.769 mmol, 2 N aq., 2.4 Äq.) und H₂O₂ (384 µL, 30% aq.) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei RT wurde TBME (20 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2 x 10 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (1:1)] aufgereinigt. Das Produkt, ein gelbes Öl, war ein Gemisch aus dem hydrobrierten Keton **302** und dem reduzierten Alkohol **303** (Verhältnis 1.2:1, 93.1 mg).

DC [PE/EA (1:1)]: R_f = 0.46. **Keton 302**: **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.09-8.08 (m, 1H, C(7)*H*), 7.87 (dd, J = 8.8 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.80-7.77 (m, 1H, C(5)*H*), 7.10 (s, 1H, C(2)*H*), 3.85 (s, 3H, C(7')*H*₃), 3.53 (t, J = 7.3 Hz, 2H, C(3')*H*₂), 2.15-2.11 (m, 2H, C(2')*H*₂), 1.46 (s, 6H, C(4')*H*₃), 1.07 (br s, 1H, OH). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 180.4 (q, $^2J_{CF}$ = 34.3 Hz, 1C, C(5')), 137.1 (1C, C(7a)), 131.4 (1C, C(3a)), 131.3 (1C, C(2)*H*), 124.0 (1C, C(3)), 122.8 (1C, C(6)), 121.3 (1C, C(4)*H*), 119.8 (q, $^4J_{CF}$ = 2.2 Hz, 1C, C(5)*H*), 117.2 (q, $^1J_{CF}$ = 291.6 Hz, 1C, C(6')F₃), 113.0 (q, $^4J_{CF}$ = 2.1 Hz, 1C, C(7)*H*), 60.4 (1C, C(3')*H*₂), 45.0 (1C, C(2')*H*₂), 33.7 (1C, C(1')), 33.0 (1C, C(7')*H*₃), 29.3 (2C, C(4')*H*₃). **¹⁹F-NMR** (470.7 MHz, CDCl₃): δ = -70.502. **Alkohol 303**: **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (dd, J = 8.5 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.43 (s, 1H, C(7)*H*), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.85 (s, 1H, C(2)*H*), 5.13 (q, J = 6.7 Hz, 1H, C(5')*H*), 3.76 (s, 3H, C(7')*H*₃), 3.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H, C(3')*H*₂), 2.77 (br s, 1H, C(5')HOH), 2.15-2.11 (m, 2H, C(2')*H*₂), 1.44 (s, 6H, C(4')*H*₃), 1.07 (br s, 1H, C(3')H₂OH). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 137.6 (1C, C(7a)), 127.2 (1C, C(6)), 126.9 (1C, C(3a)), 126.7 (1C, C(2)*H*), 124.5 (q, $^1J_{CF}$ = 282.1 Hz, 1C, C(6')F₃), 122.8 (1C, C(3)), 121.3 (1C, C(4)*H*), 117.8 (1C, C(5)*H*), 108.7 (1C, C(7)*H*), 73.4 (q, $^2J_{CF}$ = 31.8 Hz, 1C, C(5')*H*), 60.6 (1C, C(3')*H*₂), 44.9 (1C, C(2')*H*₂), 33.7 (1C, C(1')), 32.7 (1C, C(7')*H*₃), 29.3 (1C, C(4')*H*₃), 29.3 (1C, C(4')*H*₃). **¹⁹F-NMR** (470.7 MHz, CDCl₃): δ = -78.475 (d, $^3J_{FH}$ = 6.8 Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3340 cm⁻¹ (w, br), 2961 (m), 1695 (m), 1610 (m), 1530 (w), 1480 (m), 1422 (w), 1373 (m), 1345 (w), 1265 (m), 1240 (w), 1164 (m), 1123 (m), 1057 (m), 1018 (m), 978 (m), 956 (w), 807 (m), 769 (w), 731 (m), 701 (m), 646 (m), 568 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 384 nm (3.50), 314 (3.83), 268 (3.95), 233 (4.32). **HRESIMS**: ber. für C₁₇H₂₂F₃NO₃Na [M(Keton)+MeOH+Na]⁺ 368.14440, gef. 368.14447; ber. für C₁₆H₂₀F₃NO₂Na [M(Alkohol)+Na]⁺ 338.13383, gef. 338.13405.

4.2.5.9 3-Methyl-3-(1-methyl-6-(2,2,2-trifluoracetyl)-1*H*-indol-3-yl)butanal (304) und 3-Methyl-3-(1-methyl-6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-1*H*-indol-3-yl)butanal (305)



Das Gemisch der Alkohole **302** und **303** (78.6 mg, 0.250 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DMSO (5 mL) gelöst und IBX (140 mg, 0.500 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach 2 h wurde weiteres IBX (140.0 mg, 0.500 mmol, 2.0 Äq.) zugetan. Nach 4 h Rühren wurde H₂O (10 mL) zugegeben und die Feststoffe durch Filtration über eine Pore 4-Fritte entfernt. Der Filterkuchen wurde mehrmals mit H₂O und TBME (je 3 x 10 mL) gewaschen, die Filtratphasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3 x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges.

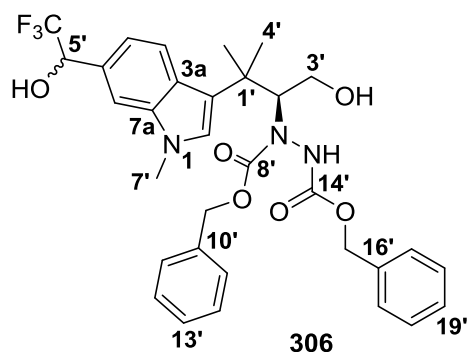
NaHCO₃-Lsg. (2 x 10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2 x 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] wurden Aldehyd **304** (44.0 mg, 0.141 mmol, 44% über 2 Stufen) als leuchtend gelber Feststoff und Aldehyd **305** (16.7 mg, 0.053 mmol, 17% über 2 Stufen) als gelbes, erstarrtes Öl erhalten. Die Gesamtausbeute der Sequenz (Hydroborierung/Oxidation des primären Alkohols) betrug somit 61% über 2 Stufen.

DC [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.38 (**304**) | 0.29 (**305**). Aldehyd mit Trifluoracetylketon **304**: Schmp.: 123 °C. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.53 (t, J = 3.0 Hz, 1H, C(3')HO), 8.11-8.10 (m, 1H, C(7)H), 7.86 (dd, J = 8.8 Hz, J = 0.5 Hz, 1H, C(4)H), 7.83-7.81 (m, 1H, C(5)H), 7.14 (s, 1H, C(2)H), 3.86 (s, 3H, C(7')H₃), 2.84 (d, J = 3.0 Hz, 2H, C(2')H₂), 1.58 (s, 6H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 202.9 (1C, C(3')HO), 180.4 (q, $^2J_{CF}$ = 34.3 Hz, 1C, C(5')), 137.2 (1C, C(7a)), 131.1 (1C, C(2)H), 131.0 (1C, C(3a)), 123.0 (1C, C(6)), 122.6 (1C, C(3)), 120.9 (1C, C(4)H), 120.1 (q, $^4J_{CF}$ = 2.2 Hz, 1C, C(5)H), 117.2 (q, $^1J_{CF}$ = 291.5 Hz, 1C, C(6')F₃), 113.2 (q, $^4J_{CF}$ = 2.1 Hz, 1C, C(7)H), 54.8 (1C, C(2')H₂), 33.6 (1C, C(1')), 33.0 (1C, C(7')H₃), 29.2 (2C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (470.7 MHz, CDCl₃): δ = -70.588 (t, $^5J_{FH}$ = 1.0 Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3115 cm⁻¹ (w), 3073 (w), 2968 (w), 2949 (w), 2877 (w), 2760 (w), 1714 (m), 1690 (m), 1608 (m), 1526 (m), 1482 (m), 1454 (m), 1426 (m), 1373 (m), 1324 (m), 1273 (w), 1243 (m), 1198 (m), 1160 (s), 1125 (s), 1099 (s), 1058 (m), 993 (m), 968 (m), 898 (m), 834 (m), 814 (m), 767 (m), 745 (m), 723 (m), 643 (m), 599 (m), 566 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 379 nm (3.84), 318 (4.12), 267 (4.23). **HRESIMS**: ber. für C₁₇H₂₀F₃NO₃Na [M+MeOH+Na]⁺ 366.12875, gef. 366.12885.

Teilreduzierter Aldehyd **305**: **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.49 (t, J = 3.1 Hz, 1H, C(3')HO), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(4)H), 7.46 (s, 1H, C(7)H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(5)H), 6.88 (s, 1H, C(2)H), 5.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H, C(5')H), 3.76 (s, 3H, C(7')H₃), 2.81 (d, J = 3.1 Hz, 2H, C(2')H₂), 2.81 (br s, 1H, OH), 1.55 (s, 6H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 203.9 (1C, C(3')HO), 137.7 (1C, C(7a)), 127.4 (1C, C(6)), 126.7 (1C, C(2)H), 126.6 (1C, C(3a)), 124.5 (q, $^1J_{CF}$ = 282.2 Hz, 1C, C(6')F₃), 121.6 (1C, C(3)), 120.9 (1C, C(4)H), 118.1 (1C, C(5)H), 108.9 (1C, C(7)H), 73.3 (q, $^2J_{CF}$ = 31.9 Hz, 1C, C(5')H), 54.7 (1C, C(2')H₂), 33.6 (1C, C(1')), 32.8 (1C, C(7')H₃), 29.3 (1C, C(4')H₃), 29.2 (1C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (470.7 MHz, CDCl₃): δ = -78.499 (d, $^3J_{FH}$ = 6.8 Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3412 cm⁻¹ (w, br), 2964 (w), 2932 (w), 2876 (w), 1711 (m), 1621 (w), 1545 (w), 1478 (m), 1422 (w), 1369 (w), 1334 (w), 1265 (m), 1165 (m), 1123 (m), 1075

(m), 995 (w), 807 (m), 701 (m), 629 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 297 nm (3.62), 232 (4.43). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 336.11818, gef. 336.11831.

4.2.5.10 Dibenzyl-1-((2*S*)-1-hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)hydrazin-1,2-dicarboxylat (**306**)



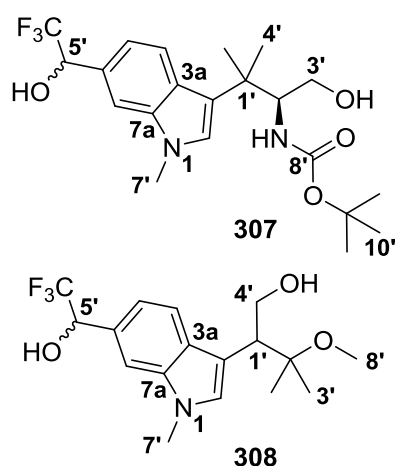
Die organokatalysierte Umsetzung des Aldehyds **304** (35.6 mg, 0.114 mmol, 1.0 Äq.) erfolgte analog zur Synthese des Organokatalyseprodukts **250** (vgl. 4.2.4) mit DBAD (47.8 mg, 0.160 mmol, 1.4 Äq.) und dem Tetrazolkatalysator (*R*)-**240** (3.2 mg, 0.023 mmol, 20 mol%) in DCM sowie im zweiten Schritt mit NaBH_4 (5.6 mg, 0.149 mmol, 1.3 Äq.) in MeOH. Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/TBME (1:3)] lieferte das Hydrazin **306** (68.7 mg, 0.112 mmol, 98%) als

farblosen Feststoff. Die Diastereomere (racemische Stereochemie an C(5')) wurden nicht getrennt und somit ein vierfacher Signalsatz im NMR erhalten (2 Diastereomerenpaare à 2 Rotamere, Diastereomerenverhältnis 1:1, Rotamerenverhältnis ~1.6:1 in CDCl_3).

Schmp.: 80-167 °C (langsame Zersetzung). **DC** [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.35 (Aldehyd-Zwischenstufe). **DC** [PE/TBME (1:3)]: R_f = 0.54 (Hydrazin **306**). $[\alpha]_D^{24}$ = -23.2 (c = 0.81, MeOH). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3 , Gemisch aus Stereoisomeren): δ = 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.47 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, C(4)*H*), 7.44-7.22 (m, 11H, C(7)*H*, C(11')*H*, C(12')*H*, C(13')*H*, C(17')*H*, C(18')*H*, C(19')*H*), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.83 (s, 1H, C(2)*H*), 6.82 (s, 1H, C(2)*H*), 6.78 (s, 1H, C(2)*H*), 6.78 (s, 1H, C(2)*H*), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H, C(5)*H*), 6.48 (s, 1H, NH), 6.40 (s, 1H, NH), 6.39 (s, 1H, NH), 5.23 (s, 2H, C(9')*H*₂), 5.18-5.04 (m, 6H, C(2')*H*, C(5')*H*, C(9')*H*₂, C(15')*H*₂), 5.16 (s, 2H, C(15')*H*₂), 4.95 (dd, J = 10.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, C(2')*H*), 4.18 (dd, J = 11.7 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, C(3')*H*₂OH), 4.15 (dd, J = 11.7 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, C(3')*H*₂OH), 4.06 (dd, J = 12.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, C(3')*H*₂OH), 4.03 (dd, J = 12.1 Hz, J = 3.0 Hz, 1H, C(3')*H*₂OH), 3.73 (s, 3H, C(7')*H*₃), 3.73-3.69 (m, 1H, C(3')*H*₂), 3.71 (s, 3H, C(7')*H*₃), 3.54-3.48 (m, 1H, C(3')*H*₂), 3.45 (dd, J = 12.1 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 3.42 (dd, J = 12.1 Hz, J = 2.9 Hz, 1H, C(3')*H*₂), 2.99 (d, J = 3.5 Hz, 1H, C(5')HOH), 2.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H, C(5')HOH), 2.77 (d, J = 4.3 Hz, 1H, C(5')HOH), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H, C(5')HOH), 1.43 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.37 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.35 (s, 3H, C(4')*H*₃). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl_3 , Gemisch aus Stereoisomeren): δ = 159.3 (1C, C(8')), 159.3 (1C, C(8')), 158.6 (1C, C(8')), 158.6 (1C, C(8')), 157.4 (1C, C(14')), 156.5 (1C, C(14')), 137.7 (1C, C(7a)), 137.6 (1C, C(7a)), 137.6 (1C, C(7a)), 137.5 (1C, C(7a)), 135.7 (1C, C(16')), 135.2 (1C, C(16')), 135.0 (1C, C(10')), 134.9 (1C, C(10')), 128.8-127.8 (10C, Benzyl-CH), 127.6 (1C, C(6)), 127.5 (1C, C(6)), 127.3 (1C, C(6)), 126.9 (1C, C(2)*H*), 126.6 (1C, C(3a)), 126.3 (1C, C(3a)), 126.3 (1C, C(3a)), 124.5 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 282.6 Hz, 1C, C(6')F₃), 121.6 (1C, C(4)*H*), 121.5 (1C, C(3)), 121.5 (1C, C(3)), 121.4 (1C, C(4)*H*), 121.3 (1C, C(4)*H*), 121.1 (1C, C(4)*H*), 118.7 (1C, C(5)*H*), 118.5 (1C, C(5)*H*), 118.0 (1C, C(5)*H*), 117.8 (1C, C(5)*H*), 108.8 (1C, C(7)*H*), 108.6 (1C, C(7)*H*), 108.4 (1C, C(7)*H*), 73.6-73.0 (4x q (nicht aufgelöst), 1C, C(5')*H*), 69.2 (1C, C(15')*H*₂), 68.7 (1C, C(9')*H*₂), 68.7 (2C, C(9')*H*₂, C(15')*H*₂), 68.5 (1C, C(15')*H*₂), 68.4 (1C, C(15')*H*₂), 66.8 (1C, C(2')*H*), 65.9 (1C,

C(2')H), 65.9 (1C, C(2')H), 58.4 (1C, C(3')H₂), 58.3 (1C, C(3')H₂), 38.2 (1C, C(1')), 38.2 (1C, C(1')), 38.1 (1C, C(1')), 38.0 (1C, C(1')), 32.8 (1C, C(7')H₃), 27.0 (1C, C(4')H₃), 27.0 (1C, C(4')H₃), 26.6 (1C, C(4')H₃), 24.8 (1C, C(4')H₃), 24.7 (1C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (470.7 MHz, CDCl₃, Gemisch aus Stereoisomeren): δ = -78.419 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 6.7 Hz), -78.460 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 6.7 Hz), -78.466 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 7.0 Hz), -78.481 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 7.1 Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3365 cm⁻¹ (w, br), 3285 (w, br), 3033 (w), 2957 (w), 2924 (m), 2854 (w), 1694 (m), 1538 (w), 1478 (m), 1458 (m), 1410 (m), 1372 (w), 1320 (m), 1257 (m), 1215 (m), 1159 (m), 1120 (m), 1055 (m), 1031 (m), 997 (m), 914 (w), 846 (w), 807 (m), 746 (m), 697 (m), 582 (m), 568 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 298 nm (3.67), 232 (4.49). **HRESIMS**: ber. für C₃₂H₃₄F₃N₃O₆Na [M+Na]⁺ 636.22919, gef. 636.22916.

4.2.5.11 *tert*-Butyl-((2*S*)-1-hydroxy-3-methyl-3-(1-methyl-6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-1*H*-indol-3-yl)butan-2-yl)carbamat (**307**) und 3-Methoxy-3-methyl-(1-methyl-6-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-1*H*-indol-3-yl)butan-1-ol (**308**)



Hydrazin **306** (55.8 mg, 0.091 mmol, 1.0 Äq.) wurde analog zur für die Synthese des Aminoalkohols **258** beschriebenen Prozedur über Nacht mit 30 bar H₂ umgesetzt und anschließend mit NaOH (364 μ L, 0.364 mmol, 4.0 Äq.) und Boc₂O (23.8 mg, 0.109 mmol, 1.2 Äq.) behandelt (vgl. 4.2.4.12). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (1:5)] wurde Aminoalkohol **307** (5.2 mg, 0.012 mmol, 13%) als Gemisch mit dem umgelagerten Methylether **308** (3.4 mg, 0.010 mmol, 11%) erhalten. Die analytischen Daten beziehen sich mit Ausnahme der NMR-Daten auf das Gemisch aus **307** und **308**.

DC [PE/TBME (1:5)]: R_f = 0.40. $[\alpha]_D^{24}$ = -21.4 (c = 0.77, MeOH).

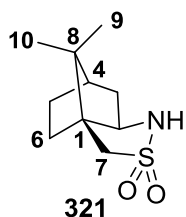
Aminoalkohol 307: **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, 2 Diastereomere, dr 1:1): δ = 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(4)H), 7.46-7.43 (m, 1H, C(7)H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(5)H), 6.88 (s, 1H, C(2)H), 5.12-5.08 (m, 1H, C(5')H), 4.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.27-4.21 (m, 1H, C(2')H), 3.76 (s, 3H, C(7')H₃), 3.64-3.58 (m, 1H, C(3')H₂), 3.42-3.36 (m, 1H, C(3')H₂), 3.04 (br s, 1H, OH), 2.01 (br s, 1H, OH), 1.45 (s, 3H, C(4')H₃), 1.45 (s, 9H, C(10')H₃), 1.39 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): δ = 157.2 (1C, C(8')), 157.2 (1C, C(8')), 137.7 (1C, C(7a)), 137.6 (1C, C(7a)), 127.6 (1C, C(6)), 127.3 (1C, C(2)H), 126.8 (1C, C(3a)), 126.8 (1C, C(3a)), 124.5 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 282.4 Hz, 1C, C(6')F₃), 121.6 (1C, C(4)H), 121.6 (1C, C(4)H), 120.7 (1C, C(3)), 118.4 (1C, C(5)H), 118.4 (1C, C(5)H), 108.6 (1C, C(7)H), 79.7 (1C, C(9')), 73.3 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 31.8 Hz, 1C, C(5')H), 73.2 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 31.9 Hz, 1C, C(5')H), 63.5 (1C, C(3')H₂), 59.6 (1C, C(2')H), 59.6 (1C, C(2')H), 38.3 (1C, C(1')), 38.3 (1C, C(1')), 32.8 (1C, C(7')H₃), 28.4 (3C, C(10')H₃), 26.7 (1C, C(4')H₃), 26.7 (1C, C(4')H₃), 24.2 (1C, C(4')H₃), 24.1 (1C, C(4')H₃). **¹⁹F-NMR** (470.7 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): δ = -78.484 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 6.6 Hz), -78.498 (d, $^3J_{\text{FH}}$ = 6.6 Hz).

Methylether 308: **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃, 2 Diastereomere, dr 1:1): δ = 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(4)H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(4)H), 7.46-7.43 (m, 1H, C(7)H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(5)H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(5)H), 7.01 (s, 1H, C(2)H), 7.00 (s, 1H, C(2)H), 5.14 (q,

$J = 6.7$ Hz, 1H, C(5')H), 5.14 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, C(5')H), 4.11-4.07 (m, 1H, C(4')H₂), 3.90-3.85 (m, 1H, C(4')H₂), 3.79 (s, 3H, C(7')H₃), 3.78 (s, 3H, C(7')H₃), 3.34 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, C(1')H), 3.31 (s, 3H, C(8')H₃), 3.04 (br s, 1H, OH), 1.23 (s, 3H, C(3')H₃), 1.19 (s, 3H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (125.8 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): $\delta = 136.2$ (1C, C(7a)), 129.5 (1C, C(3a)), 128.4 (1C, C(2)H), 128.4 (1C, C(2)H), 127.6 (1C, C(6)), 124.5 (q, $^1J_{CF} = 282.4$ Hz, 1C, C(6')F₃), 119.5 (1C, C(4)H), 119.5 (1C, C(4)H), 118.4 (1C, C(5)H), 118.4 (1C, C(5)H), 112.9 (1C, C(3)), 112.9 (1C, C(3)), 108.5 (1C, C(7)H), 108.5 (1C, C(7)H), 80.2 (1C, C(2')), 80.2 (1C, C(2')), 73.5 (q, $^2J_{CF} = 32.0$ Hz, 1C, C(5')H), 73.4 (q, $^2J_{CF} = 31.6$ Hz, 1C, C(5')H), 64.6 (1C, C(4')H₂), 49.3 (1C, C(8')H₃), 46.8 (1C, C(1')H), 32.9 (1C, C(7')H₃), 24.4 (1C, C(3')H₃), 24.3 (1C, C(3')H₃), 20.7 (1C, C(3')H₃), 20.7 (1C, C(3')H₃). **¹⁹F-NMR** (470.7 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): $\delta = -78.475$ (d, $^3J_{FH} = 6.8$ Hz), -78.505 (d, $^3J_{FH} = 6.6$ Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3346$ cm⁻¹ (w, br), 2963 (m), 2925 (m), 2855 (w), 1687 (m), 1511 (w), 1474 (m), 1421 (w), 1367 (m), 1333 (w), 1259 (m), 1160 (m), 1119 (s), 1054 (m), 1021 (m), 928 (w), 865 (w), 803 (m), 756 (m), 700 (m), 618 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 297 nm (3.48), 232 (4.30). **HRESIMS**: ber. für C₂₁H₂₉F₃N₂O₄Na [M(Aminoalkohol)+Na]⁺ 453.19716, gef. 453.19741; ber. für C₁₇H₂₂F₃NO₃Na [M(Methylether)+Na]⁺ 368.14440, gef. 368.14459.

4.2.6 Synthesen zu Kapitel 3.4.1

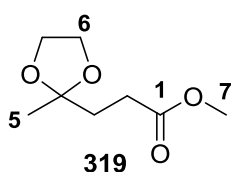
4.2.6.1 (3a*S*,6*R*,7a*R*)-8,8-Dimethylhexahydro-3*H*-3a,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-2,2-dioxid ((-)-Oppolzer-Sultam **321**)^[250]



Sultam **321** wurde entsprechend einer Literaturvorschrift^[250] dargestellt. Ausgehend von (+)-Camphersulfonsäure (**320**, 20.000 g, 86.13 mmol) wurde über vier Stufen das (-)-Oppolzer-Sultam **321** (13.317 g, 61.85 mmol, 72%) als farbloser Feststoff erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit denen in der Literatur^[250] überein.

Schmp.: 173 °C. $[\alpha]_D^{28} = -34.1$ ($c = 2.30$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.21$ (br d, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 3.45-3.40 (m, 1H, C(2)H), 3.15-3.07 (m, 2H, C(7)H₂), 2.01-1.95 (m, 1H, C(3)H₂), 1.94-1.83 (m, 4H, C(3)H₂, C(4)H, C(5)H₂, C(6)H₂), 1.49-1.43 (m, 1H, C(6)H₂), 1.36-1.28 (m, 1H, C(5)H₂), 1.13 (s, 3H, CH₃), 0.94 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 62.8$ (1C, C(2)H), 55.0 (1C, C(1)), 50.3 (1C, C(7)H₂), 47.4 (1C, C(8)), 44.7 (1C, C(4)H), 36.0 (1C, C(3)H₂), 31.8 (1C, C(6)H₂), 26.8 (1C, C(5)H₂), 20.5 (1C, CH₃), 20.4 (1C, CH₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3289$ cm⁻¹ (m), 2999 (w), 2961 (m), 2883 (m), 1479 (m), 1458 (m), 1408 (m), 1331 (m), 1293 (m), 1214 (m), 1183 (m), 1162 (m), 1133 (s), 1066 (m), 1022 (w), 999 (w), 924 (w), 884 (m), 860 (m), 838 (m), 791 (m), 763 (m), 728 (m), 651 (m), 628 (m), 579 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₀H₁₇NO₂SNa [M+Na]⁺ 238.08722, gef. 238.08738.

4.2.6.2 Methyl-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propanoat (**319**)



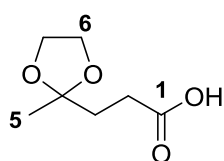
Methylälvulinat (**318**, 4.76 mL, 38.42 mmol, 1.0 Äq.), Ethylenglykol (4.29 mL, 76.84 mmol, 2.0 Äq.) und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0.073 g, 0.38 mmol, 1 mol%) wurden in Toluol (50 mL) vorgelegt und das Gemisch für 16 h unter Rückfluss mit Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde die organische Phase im Scheidetrichter mit ges.

NaHCO₃-Lsg., H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde Acetal **319** (4.849 g, 27.84 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.73$. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.98\text{--}3.90$ (m, 4H, C(6) H_2), 3.67 (s, 3H, C(7) H_3), 2.42–2.38 (m, 2H, C(2) H_2), 2.05–2.01 (m, 2H, C(3) H_2), 1.32 (s, 3H, C(5) H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0$ (1C, C(1)), 109.1 (1C, C(4)), 64.8 (2C, C(6) H_2), 51.6 (1C, C(7) H_3), 34.0 (1C, C(3) H_2), 28.8 (1C, C(2) H_2), 24.0 (1C, C(5) H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2985\text{ cm}^{-1}$ (m), 2954 (m), 2885 (m), 1736 (s), 1438 (m), 1378 (m), 1309 (m), 1196 (m), 1172 (m), 1133 (m), 1100 (m), 1042 (s), 990 (m), 948 (m), 863 (m), 647 (w), 555 (m). **UV** (CHCl_3): λ_{max} (lg ϵ) = –. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 159 (36) $[\text{M-CH}_3]^+$, 143 (25), 129 (8), 115 (6), 99 (64), 87 (100), 71 (15), 55 (32). **HREIMS**: ber. für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4$ $[\text{M-CH}_3]^+$ 159.06519, gef. 159.06386.

4.2.6.3 3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propansäure

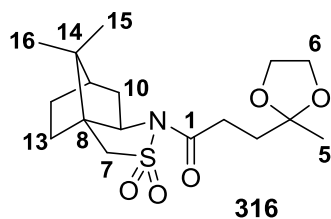


Ester **319** (4.714 g, 27.06 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in THF (50 mL) gelöst. Anschließend wurde LiOH (1.936 g, 81.19 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 17 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in H_2O (50 mL) gelöst. Durch Zugabe von festem NaH_2PO_4 wurde der pH-Wert

der Lösung auf 7 eingestellt und die wässrige Phase 3x mit Et_2O (je 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden verworfen und der pH-Wert der wässrigen Phase durch Zugabe von 2 N HCl auf 1 eingestellt. Nachdem 3x mit EtOAc (je 50 mL) extrahiert wurde, wurden die VOP über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säure wurde als farbloser Feststoff in guter Reinheit erhalten und abzüglich einer kleinen Menge für die Analytik direkt weiter umgesetzt.

Schmp.: 29–30 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.99\text{--}3.92$ (m, 4H, C(6) H_2), 2.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, C(2) H_2), 2.05 (t, 2H, C(3) H_2), 1.34 (s, 3H, C(5) H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 178.6$ (1C, C(1)), 109.1 (1C, C(4)), 64.8 (2C, C(6) H_2), 33.7 (1C, C(3) H_2), 28.7 (1C, C(2) H_2), 24.0 (1C, C(5) H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3600\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ (m, br), 2984 (m), 2939 (m), 2888 (m), 1706 (s), 1447 (m), 1379 (m), 1220 (m), 1134 (m), 1098 (m), 1039 (m), 948 (m), 860 (s), 626 (m), 553 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = –. **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 159.06278, gef. 183.06285.

4.2.6.4 1-((6*R*,7*aR*)-8,8-Dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3*a*,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)-3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)propan-1-on (316)



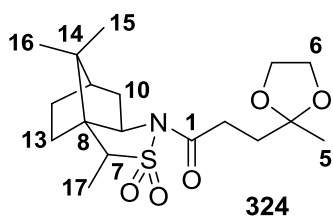
Die Säure aus 4.2.6.3 wurde bei RT in Toluol (80 mL) gelöst und Oxalylchlorid (11.6 mL, 135.3 mmol, 5.0 Äq. bezogen auf **319**) langsam zugegeben. Unter heftiger HCl-Entwicklung wurde das Gemisch 2 h bei RT gerührt und anschließend überschüssiges Oxalylchlorid und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Carbonsäurechlorid (3.415 g, 19.12 mmol, 71% über 2

Stufen) wurde als gelbes Öl erhalten und direkt weiter umgesetzt.

Natriumhydrid (0.037 g, 0.929 mmol, 60% in Mineralöl, 2.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen bei RT in Toluol (5 mL) gelöst und dann das Oppolzer-Sultam **321** (0.100 g, 0.464 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Toluol (3 mL) zugetropft. Nach 45 min Rühren bei RT wurde das Carbonsäurechlorid (0.166 g, 0.929 mmol, 2.0 Äq.) gelöst in Toluol (2 mL) langsam zugetropft. Nach 24 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (15 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch 3x mit TBME (je 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Amid **316** (0.131 g, 0.366 mmol, 79%) als farblosen Feststoff. Die Reaktion konnte auch mit einem geringeren Überschuss Säurechlorid (1.3 statt 2.0 Äq.) durchgeführt werden, wobei die Ausbeute 75% statt 79% betrug.

Schmp.: 51 °C. **DC** [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.67$. $[\alpha]_D^{22} = -79.4$ ($c = 0.80$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.97$ -3.90 (m, 4H, C(6)H₂), 3.87 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(9)H), 3.45 (q, $J = 13.8$ Hz, 2H, C(7)H₂), 2.85 (ddd, $J = 16.6$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, C(2)H₂), 2.74 (ddd, $J = 16.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(2)H₂), 2.16-2.02 (m, 4H, C(3)H₂, C(10)H₂), 1.95-1.85 (m, 3H, C(11)H, C(12)H₂, C(13)H₂), 1.43-1.31 (m, 2H, C(12)H₂, C(13)H₂), 1.34 (s, 3H, C(5)H₃), 1.16 (s, 3H, C(15)H₃), 0.97 (s, 3H, C(16)H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.7$ (1C, C(1)O), 109.1 (1C, C(4)), 65.3 (1C, C(9)H), 64.8 (1C, C(6)H₂), 64.7 (1C, C(6)H₂), 53.0 (1C, C(7)H₂), 48.4 (1C, C(8)), 47.8 (1C, C(14)), 44.7 (1C, C(11)H), 38.4 (1C, C(10)H₂), 33.2 (1C, C(3)H₂), 32.9 (1C, C(13)H₂), 30.3 (1C, C(2)H₂), 26.5 (1C, C(12)H₂), 24.0 (1C, C(5)H₃), 20.8 (1C, C(15)H₃), 19.9 (1C, C(16)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2959$ cm⁻¹ (m), 2884 (m), 1694 (m), 1455 (w), 1415 (w), 1378 (m), 1325 (s), 1269 (m), 1211 (m), 1165 (m), 1133 (m), 1116 (m), 1071 (m), 1043 (m), 987 (m), 948 (m), 863 (m), 774 (m), 666 (w), 615 (w), 537 (s). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₇H₂₇NO₅SNa [M+Na]⁺ 380.15021, gef. 380.15034.

4.2.6.5 3-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1-((3*R*,6*R*,7*aR*)-3,8,8-trimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3a,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)propan-1-on (**324**)



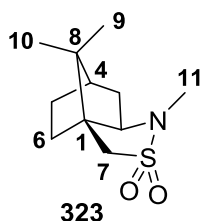
Amid **316** (0.030 g, 0.084 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT unter Schlenk-Bedingungen in THF (15 mL) gelöst und das Gemisch auf -78 °C gekühlt. LHMDs (504 μ L, 0.504 mmol, 1 M in THF, 6.0 Äq.) wurde zugetropft und nach 1 h Rühren Iodmethan (47 μ L, 0.755 mmol, 9.0 Äq.) in THF (2 mL) sowie DMPU (102 μ L, 0.840 mmol, 10.0 Äq.) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei -78 °C

wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) beendet, das Gemisch auf RT erwärmt und die wässrige Phase mit DCM (4x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (2:1)] lieferte das falsch methylierte Produkt **324** (0.008 g, 0.022 mmol, 26%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 92-93 °C. **DC** [PE/TBME (2:1)]: $R_f = 0.37$. $[\alpha]_D^{22} = -50.0$ ($c = 0.80$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.98$ -3.90 (m, 4H, C(6)H₂), 3.74 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, C(9)H), 3.44 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(7)H), 2.92-2.74 (m, 2H, C(2)H₂), 2.15-2.00 (m, 4H, C(3)H₂, C(10)H₂),

1.92-1.76 (m, 3H, C(11)H, C(12)H₂, C(13)H₂), 1.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(17)H₃), 1.37-1.30 (m, 2H, C(12)H₂, C(13)H₂), 1.34 (s, 3H, C(5)H₃), 1.15 (s, 3H, C(15)H₃), 0.95 (s, 3H, C(16)H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.0$ (1C, C(1)), 109.1 (1C, C(4)), 64.8 (1C, C(6)H₂), 64.7 (1C, C(6)H₂), 63.4 (1C, C(9)H), 57.2 (1C, C(7)H), 51.9 (1C, C(8)), 48.4 (1C, C(14)), 44.8 (1C, C(11)H), 38.3 (1C, C(10)H₂), 33.2 (1C, C(3)H₂), 30.3 (1C, C(2)H₂), 29.5 (1C, C(13)H₂), 26.0 (1C, C(12)H₂), 24.1 (1C, C(5)H₃), 20.8 (1C, C(15)H₃), 19.9 (1C, C(16)H₃), 13.0 (1C, C(17)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2935$ cm⁻¹ (m), 2909 (m), 1682 (m), 1454 (m), 1436 (m), 1381 (m), 1311 (m), 1263 (m), 1209 (m), 1192 (m), 1153 (m), 1121 (m), 1077 (m), 1050 (m), 1005 (m), 985 (w), 953 (m), 920 (m), 875 (m), 859 (m), 751 (m), 706 (m), 676 (m), 605 (m), 573 (m), 551 (s). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₈H₂₉NO₅SNa [M+Na]⁺ 394.16586, gef. 394.16602.

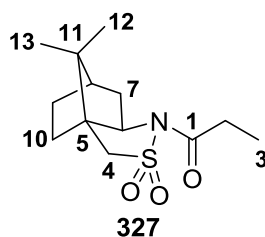
4.2.6.6 (3a*S*,6*R*,7a*R*)-1,8,8-trimethylhexahydro-3*H*-3a,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-2,2-dioxid (**323**)



Amid **316** (0.100 g, 0.280 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT unter Schlenk-Bedingungen in THF (15 mL) gelöst und das Gemisch auf -78 °C gekühlt. NaHMDS (364 μ L, 0.364 mmol, 1 M in THF, 1.3 Äq.) wurde zugetropft und nach 1 h Rühren Iodmethan (53 μ L, 0.839 mmol, 3.0 Äq.) sowie DMPU (102 μ L, 0.839 mmol, 3.0 Äq.) in THF (2 mL) zugegeben. Nach 19 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion noch weitere 7 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit DCM (4x 20 mL) extrahiert, die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (1:1)] lieferte das *N*-methylierte Sultam **323** (0.042 g, 0.183 mmol, 65%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 73-74 °C. **DC** [PE/TBME (1:1)]: $R_f = 0.61$. $[\alpha]_D^{21} = -44.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.12$ (s, 2H, C(7)H₂), 2.94 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, C(2)H), 2.53 (s, 3H, C(11)H₃), 1.97-1.82 (m, 4H, C(3)H₂, C(4)H, C(5)H₂, C(6)H₂), 1.66 (dd, $J = 11.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.48-1.42 (m, 1H, C(6)H₂), 1.33-1.28 (m, 1H, C(5)H₂), 1.10 (s, 3H, CH₃), 0.92 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 68.2$ (1C, C(2)H), 49.9 (1C, C(1)), 49.0 (1C, C(7)H₂), 47.6 (1C, C(8)), 44.4 (1C, C(4)H), 34.7 (1C, C(3)H₂), 32.0 (1C, C(6)H₂), 27.4 (1C, C(11)H₃), 27.0 (1C, C(5)H₂), 20.3 (1C, CCH₃), 20.0 (1C, CCH₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3007$ cm⁻¹ (w), 2949 (m), 2933 (m), 2873 (m), 2810 (w), 1457 (m), 1412 (m), 1370 (w), 1299 (s), 1255 (m), 1225 (m), 1200 (m), 1167 (m), 1129 (s), 1097 (m), 1043 (m), 1021 (m), 998 (m), 940 (m), 895 (w), 858 (m), 815 (m), 787 (m), 737 (m), 679 (m), 614 (w), 567 (m), 543 (s). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₁H₁₉NO₂SNa [M+Na]⁺ 252.10287, gef. 252.10328.

4.2.6.7 1-((6*R*,7*aR*)-8,8-Dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3*a*,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)propan-1-on (**327**)



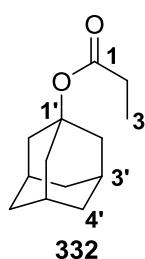
Natriumhydrid (0.372 g, 9.289 mmol, 60% in Mineralöl, 2.0 Äq.) wurde unter Schlenk-Bedingungen bei RT in Toluol (20 mL) gelöst und dann das Oppolzer-Sultam **321** (1.000 g, 4.644 mmol, 1.0 Äq.) gelöst in Toluol (10 mL) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei RT wurde Propionylchlorid (446 µL, 5.109 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in Toluol (10 mL) langsam zugetropft. Nach 20 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (30 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 40 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (5:1)] lieferte Amid **327** (0.764 g, 2.815 mmol, 61%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 144 °C. **DC** [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.46$. $[\alpha]_D^{21} = -94.3$ ($c = 1.50$, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, C(6)*H*), 3.46 (q, $J = 13.8$ Hz, 2H, C(4)*H*₂), 2.75 (qd, $J = 7.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, C(2)*H*₂), 2.19-2.11 (m, 1H, C(7)*H*₂), 2.07 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H, C(7)*H*₂), 1.96-1.84 (m, 3H, C(8)*H*, C(9)*H*₂, C(10)*H*₂), 1.44-1.32 (m, 2H, C(9)*H*₂, C(10)*H*₂), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, C(3)*H*₃), 1.16 (s, 3H, C(12)*H*₃), 0.97 (s, 3H, C(13)*H*₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.7$ (1C, C(1)), 65.2 (1C, C(6)*H*), 52.9 (1C, C(4)*H*₂), 48.4 (1C, C(5)), 47.7 (1C, C(11)), 44.7 (1C, C(8)*H*), 38.5 (1C, C(7)*H*₂), 32.8 (1C, C(10)*H*₂), 28.9 (1C, C(2)*H*₂), 26.4 (1C, C(9)*H*₂), 20.8 (1C, C(12)*H*₃), 19.9 (1C, C(13)*H*₃), 8.4 (1C, C(3)*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2954$ (m), 2922 (m), 2882 (m), 1686 (m), 1487 (w), 1458 (m), 1417 (m), 1382 (m), 1354 (m), 1329 (m), 1269 (m), 1235 (m), 1217 (s), 1164 (m), 1131 (s), 1116 (m), 1051 (m), 1033 (m), 1002 (m), 968 (m), 951 (m), 877 (m), 806 (m), 769 (m), 702 (m), 689 (m), 648 (w), 620 (w), 604 (w), 559 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 271 (3) [M]⁺, 207 (8), 192 (6), 164 (5), 151 (14), 136 (15), 135 (28), 134 (44), 132 (8), 119 (15), 108 (23), 93 (15), 91 (10), 79 (8), 67 (7), 57 (100), 44 (9).

HREIMS: ber. für C₁₃H₂₁NO₂S [M]⁺ 271.12367; gef. 271.12446.

4.2.7 Synthesen zu Kapitel 3.4.2

4.2.7.1 Adamantan-1-yl-propionat (**332**)

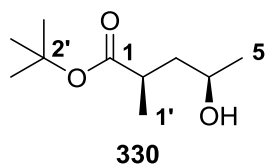


1-Adamantanol (**331**, 8.000 g, 52.55 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DCM (170 mL) gelöst. Propionylchlorid (10.10 mL, 115.62 mmol, 2.2 Äq.) und Pyridin (26.78 mL, 331.08 mmol, 6.3 Äq.) wurden zugegeben und das Gemisch für 19 h bei RT gerührt. Dann wurde ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3x 75 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (10:1)] lieferte Ester **332** (9.358 g, 44.93 mmol, 85%) als farbloses Öl.

DC [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.56$. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.23$ (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, C(2)*H*₂), 2.18-2.03 (m, 3H, C(3')*H*), 2.11-2.00 (m, 6H, C(2')*H*₂), 1.68-1.64 (m, 6H, C(4')*H*₂), 1.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, C(3)*H*₃). **¹³C-NMR** (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.7$ (1C, C(1)), 80.0 (1C, C(1')),

41.3 (3C, C(2')H₂), 36.2 (3C, C(4')H₂), 30.8 (3C, C(3')H), 28.9 (1C, C(2)H₂), 9.2 (1C, C(3)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2910 cm⁻¹ (m), 2854 (m), 1727 (s), 1457 (m), 1350 (m), 1271 (m), 1185 (s), 1104 (m), 1079 (m), 1056 (s), 1004 (w), 967 (m), 938 (w), 910 (m), 866 (m), 810 (m), 756 (w), 726 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₃H₂₀O₂Na [M+Na]⁺ 231.13555; gef. 231.13559.

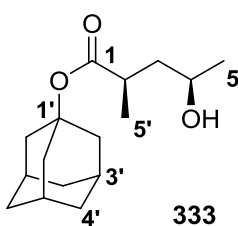
4.2.7.2 *tert*-Butyl-(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-2-methylpentanoat (**330**)



DIPA (4.83 mL, 34.40 mmol, 2.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei -78 °C in THF (50 mL) vorgelegt. *n*-BuLi (21.5 mL, 34.40 mmol, 1.6 M in Hexan, 2.0 Äq.) wurde zugetropft und das Gemisch 30 min gerührt. Anschließend wurde *tert*-Butylpropionat (**329**, 5.18 mL, 34.40 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde auf -45 °C erwärmt und Et₂AlCl (34.4 mL, 34.40 mmol, 1 M in Hexan, 2.0 Äq.) über 5 min zugetropft. Nach 15 min Rühren wurde (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-**126**, 1.21 mL, 17.20 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion bei -45 bis -35 °C für 5.5 h gerührt. Danach wurde sie durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) beendet und das Reaktionsgemisch vorsichtig auf ein Gemisch aus aq. HCl (6 M, 50 mL) und Eis (50 g) gegossen. Nach Beendigung der Rauchentwicklung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit Et₂O (2x 100 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2x 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (75 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde per Vakuumdestillation (10 cm Vigreuxkolonne, Sdp.: 77 °C / 1.7 mbar) aufgereinigt und Hydroxyester **330** (1.999 g, 10.62 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten. Das Produkt war eine Mischung in dieser Stufe nicht trennbarer Diastereomere (*dr* 5.3:1).

DC [PE/EA (5:1)]: R_f = 0.22. $[\alpha]_D^{21}$ = -9.2 (c = 1.20, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ = 3.90-3.82 (m, 1H, C(4)H), 2.59 (dq, J = 9.8 Hz, J = 7.0 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, C(2)H), 2.01 (br s, 1H, OH), 1.74 (ddd, J = 13.9 Hz, J = 9.8 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, C(3)H₂), 1.50 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 9.1 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, C(3)H₂), 1.46 (s, 9H, C(3')H₃), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H, C(5)H₃), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C(1')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ = 176.3 (1C, C(1)O), 80.4 (1C, C(2')), 65.8 (1C, C(4)H), 43.1 (1C, C(3)H₂), 37.3 (1C, C(2)H), 28.1 (3C, C(3')H₃), 23.6 (1C, C(5)H₃), 17.7 (1C, C(1')H₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): δ = 3.90-3.82 (m, 1H, C(4)H), 2.54-2.45 (m, 1H, C(2)H), 2.01 (br s, 1H, OH), 1.84 (ddd, J = 14.1 Hz, J = 8.7 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, C(3)H₂), 1.49-1.41 (m, 1H, C(3)H₂), 1.45 (s, 9H, C(3')H₃), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H, C(5)H₃), 1.18 (d, J = 7.1 Hz, 3H, C(1')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): δ = 176.6 (1C, C(1)), 80.2 (1C, C(2')), 66.6 (1C, C(4)H), 43.0 (1C, C(3)H₂), 38.1 (1C, C(2)H), 28.0 (3C, C(3')H₃), 24.0 (1C, C(5)H₃), 17.7 (1C, C(1')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3431 cm⁻¹ (w, br), 2972 (m), 2934 (m), 2879 (w), 1725 (m), 1458 (m), 1367 (m), 1255 (m), 1231 (m), 1149 (s), 1082 (m), 1037 (m), 1009 (w), 955 (w), 928 (w), 848 (m), 749 (w). **UV** (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₀H₂₀O₃Na [M+Na]⁺ 211.13047; gef. 211.13049.

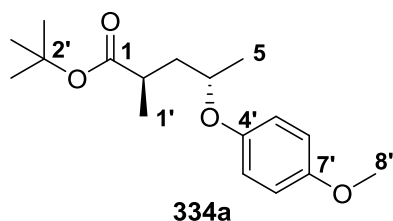
4.2.7.3 Adamantan-1-yl-(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-2-methylpentanoat (**333**)

**333**

DIPA (2.98 mL, 21.183 mmol, 2.5 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF (30 mL) vorgelegt. *n*-BuLi (13.24 mL, 21.183 mmol, 1.6 M in Hexan, 2.5 Äq.) wurde zugetropft und das Gemisch 30 min gerührt. Anschließend wurde Ester **332** (3.530 g, 16.947 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und weitere 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und Et_2AlCl (16.95 mL, 16.947 mmol, 1 M in Hexan, 2.0 Äq.) über 5 min zugetropft. Nach 15 min Rühren wurde (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-**126**, 594 μL , 8.473 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktion bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 5 h gerührt. Danach wurde sie durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (10 mL) beendet und das Reaktionsgemisch vorsichtig auf ein Gemisch aus aq. HCl (6 M, 25 mL) und Eis (25 g) gegossen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 50 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit halbges. NaHCO_3 -Lsg. (2x 30 mL) und ges. NaCl -Lsg. (40 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (5:1)] lieferte Hydroxyester **333** (2.255 g, 8.465 mmol, quant.) als blassgelbes Öl. Das Produkt war eine Mischung aus in dieser Stufe nicht trennbaren Diastereomeren (*dr* 4:1).

DC [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.43$. $[\alpha]_D^{24} = -16.4$ ($c = 0.97$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 3.89\text{--}3.84$ (m, 1H, C(4)*H*), 2.61–2.55 (m, 1H, C(2)*H*), 2.18–2.14 (m, 3H, C(3')*H*), 2.12–2.10 (m, 6H, C(2')*H*₂), 1.72 (ddd, $J = 13.9\text{ Hz}$, $J = 10.0\text{ Hz}$, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H, C(3)*H*₂), 1.69–1.63 (m, 6H, C(4')*H*₂), 1.50 (ddd, $J = 13.9\text{ Hz}$, $J = 9.2\text{ Hz}$, $J = 4.5\text{ Hz}$, 1H, C(3)*H*₂), 1.19 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H, C(5)*H*₃), 1.14 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, C(5')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 176.1$ (1C, C(1)), 80.5 (1C, C(1')), 65.8 (1C, C(4)*H*), 43.2 (1C, C(3)*H*₂), 41.3 (3C, C(2')*H*₂), 37.3 (1C, C(2)*H*), 36.1 (3C, C(4')*H*₂), 30.8 (3C, C(3')*H*), 23.6 (1C, C(5)*H*₃), 17.8 (1C, C(5')*H*₃). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 3.88\text{--}3.82$ (m, 1H, C(4)*H*), 2.48 (dq, $J = 7.8\text{ Hz}$, $J = 7.0\text{ Hz}$, $J = 6.1\text{ Hz}$, 1H, C(2)*H*), 2.18–2.14 (m, 3H, C(3')*H*), 2.12–2.10 (m, 6H, C(2')*H*₂), 1.83 (ddd, $J = 14.0\text{ Hz}$, $J = 8.6\text{ Hz}$, $J = 8.1\text{ Hz}$, 1H, C(3)*H*₂), 1.69–1.63 (m, 6H, C(4')*H*₂), 1.44 (ddd, $J = 14.0\text{ Hz}$, $J = 6.1\text{ Hz}$, $J = 4.3\text{ Hz}$, 1H, C(3)*H*₂), 1.21 (d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 3H, C(5)*H*₃), 1.14 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, C(5')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 176.4$ (1C, C(1)), 80.3 (1C, C(1')), 66.6 (1C, C(4)*H*), 43.1 (1C, C(3)*H*₂), 41.2 (3C, C(2')*H*₂), 38.2 (1C, C(2)*H*), 36.0 (3C, C(4')*H*₂), 30.8 (3C, C(3')*H*), 24.0 (1C, C(5)*H*₃), 17.8 (1C, C(5')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3408\text{ cm}^{-1}$ (w, br), 2966 (m), 2908 (m), 2853 (m), 1722 (m), 1706 (m), 1455 (m), 1374 (w), 1351 (w), 1278 (w), 1255 (w), 1221 (w), 1174 (m), 1147 (w), 1120 (w), 1103 (m), 1084 (m), 1053 (m), 1010 (w), 965 (m), 930 (m), 892 (m), 855 (m), 835 (w), 813 (w), 727 (w), 554 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = –. **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ 289.17742; gef. 289.17764.

4.2.7.4 *tert*-Butyl-(2*R*,4*S*)-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpentanoat (**334a**)

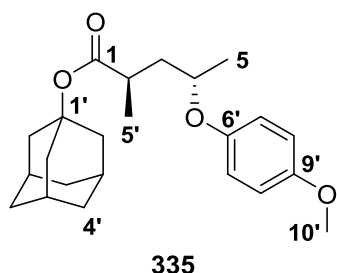
**334a**

Hydroxyester **330** (1.693 g, 8.993 mmol, Diastereomeren-gemisch mit *dr* 3.3:1, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei RT in entgastem THF (125 mL) bei RT gelöst. PPh_3 (4.718 g, 17.986 mmol, 2.0 Äq.) und *p*-Methoxyphenol (4.466 g, 35.972 mmol, 4.0 Äq.) wurden zugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Nach Zutropfen von DEAD

(8.19 mL, 17.986 mmol, 40% in Toluol, 2.0 Äq.) wurde das Gemisch 4 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (50 mL) beendet, TBME (75 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch mit TBME (2x 75 mL) extrahiert und die VOP mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen. Die VOP wurden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/TBME (20:1)] aufgereinigt und die Diastereomere teilweise getrennt. Das gewünschte (2*R*,4*S*)-Hauptdiastereomer **334a** (1.332 g, 4.525 mmol, 50%), das (2*S*,4*S*)-Nebendiastereomer **334b** (0.114 g, 0.387 mmol, 4%) sowie eine Mischfraktion der beiden Diastereomere (0.851 g, 2.891 mmol, 32%, *dr* 1:1) wurden jeweils als farblose Öle erhalten. Die Gesamtausbeute betrug 87%.

Hauptdiastereomer 334a: DC [PE/TBME (20:1)]: $R_f = 0.26$. $[\alpha]_D^{29} = +8.8$ ($c = 1.30$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.86\text{--}6.80$ (m, 4H, C(5')H, C(6')H), 4.27 (ap. quint, $J = 7.7$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(4)H), 3.76 (s, 3H, C(8')H₃), 2.61–2.52 (m, 1H, C(2)H), 2.15 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.52 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.44 (s, 9H, C(3')H₃), 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(5)H₃), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C(1')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.9$ (1C, C(1)), 154.0 (1C, C(7')), 152.0 (1C, C(4')), 117.5 + 114.6 (4C, C(5')H, C(6')H), 80.0 (1C, C(2')), 72.9 (1C, C(4)H), 55.7 (1C, C(8')H₃), 40.2 (1C, C(3)H₂), 37.3 (1C, C(2)H), 28.1 (3C, C(3')H₃), 19.8 (1C, C(5)H₃), 17.5 (1C, C(1')H₃). **Nebendiastereomer 334b:** DC [PE/TBME (20:1)]: $R_f = 0.30$. $[\alpha]_D^{29} = +35.3$ ($c = 1.20$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.85\text{--}6.79$ (m, 4H, C(5')H, C(6')H), 4.26–4.19 (m, 1H, C(4)H), 3.76 (s, 3H, C(8')H₃), 2.72–2.63 (m, 1H, C(2)H), 1.89 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.71 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.39 (s, 9H, C(3')H₃), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(5)H₃), 1.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(1')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.1$ (1C, C(1)O), 154.0 (1C, C(7')), 152.3 (1C, C(4')), 117.8 + 114.6 (4C, C(5')H, C(6')H), 80.0 (1C, C(2')), 73.9 (1C, C(4)H), 55.7 (1C, C(8')H₃), 41.3 (1C, C(3)H₂), 37.2 (1C, C(2)H), 28.0 (3C, C(3')H₃), 20.2 (1C, C(5)H₃), 18.2 (1C, C(1')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2974$ (m), 2935 (m), 2834 (w), 1723 (m), 1504 (s), 1459 (m), 1367 (m), 1288 (w), 1225 (s), 1148 (s), 1105 (m), 1083 (m), 1037 (m), 1009 (m), 961 (w), 930 (m), 846 (m), 826 (m), 736 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 290 nm (3.38), 230 (3.87). **HRESIMS:** ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.17233; gef. 317.17250.

4.2.7.5 Adamantan-1-yl-(2*R*,4*S*)-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methylpentanoat (**335**)



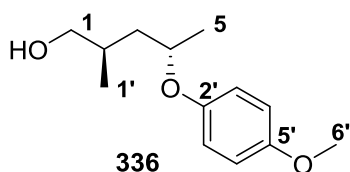
Hydroxyester **333** (2.212 g, 8.304 mmol, Diastereomeren-gemisch mit *dr* 4:1 aus 4.2.7.3, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei RT in entgastem THF (125 mL) bei RT gelöst. PPh₃ (4.356 g, 16.608 mmol, 2.0 Äq.) und *p*-Methoxyphenol (4.123 g, 33.216 mmol, 4.0 Äq.) wurden zugegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Nach Zutropfen von DEAD (7.56 mL, 16.608 mmol, 40% in Toluol, 2.0 Äq.) wurde das Gemisch 24 h bei RT gerührt.

Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (100 mL) beendet.

Die wässrige Phase wurde mit TBME (3x 100 mL) extrahiert und die VOP mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (20:1)] lieferte den Phenylether **335** (2.312 g, 6.207 mmol, 75%) als farbloses Öl. Das Produkt war ein Diastereomereengemisch (*dr* 4:1 wie im Edukt); eine Auftrennung der Diastereomere wurde nicht durchgeführt.

$[\alpha]_D^{24} = +1.1$ ($c = 1.41$, *dr* 4:1, MeOH). Hauptdiastereomer: **DC** [PE/TBME (20:1)]: $R_f = 0.26$. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.86$ -6.80 (m, 4H, C(7')H, C(8')H), 4.27 (ap. dq, $J = 7.3$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(4)H), 3.76 (s, 3H, C(10')H₃), 2.58-2.52 (m, 1H, C(2)H), 2.17-2.12 (m, 3H, C(3')H), 2.15 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.11-2.07 (m, 6H, C(2')H₂), 1.67-1.64 (m, 6H, C(4')H₂), 1.51 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(5)H₃), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C(5')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.7$ (1C, C(1)), 153.9 (1C, C(9')), 151.9 (1C, C(6')), 117.5 + 114.6 (4C, C(7')H, C(8')H), 80.1 (1C, C(1')), 72.8 (1C, C(4)H), 55.7 (1C, C(10')H₃), 41.3 (3C, C(2')H₂), 40.2 (1C, C(3)H₂), 37.4 (1C, C(2)H), 36.2 (3C, C(4')H₂), 30.8 (3C, C(3')H), 19.9 (1C, C(5)H₃), 17.6 (1C, C(5')H₃). Nebendiastereomer: **DC** [PE/TBME (20:1)]: $R_f = 0.32$. **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.86$ -6.80 (m, 4H, C(7')H, C(8')H), 4.25-4.20 (m, 1H, C(4)H), 3.76 (s, 3H, C(10')H₃), 2.66 (dq, $J = 10.0$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, C(2)H), 2.17-2.12 (m, 3H, C(3')H), 2.11-2.07 (ap. d, $J = 3.2$ Hz, 6H, C(2')H₂), 1.87 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.70 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 9.2$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.64-1.62 (m, 6H, C(4')H₂), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(5)H₃), 1.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(5')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.9$ (1C, C(1)), 154.0 (1C, C(9')), 152.4 (1C, C(6')), 117.9 + 114.6 (4C, C(7')H, C(8')H), 80.1 (1C, C(1')), 74.1 (1C, C(4)H), 55.7 (1C, C(10')H₃), 41.4 (1C, C(3)H₂), 41.2 (3C, C(2')H₂), 37.3 (1C, C(2)H), 36.2 (3C, C(4')H₂), 30.8 (3C, C(3')H), 20.3 (1C, C(5)H₃), 18.3 (1C, C(5')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2970$ cm⁻¹ (w), 2910 (m), 2854 (m), 1723 (m), 1504 (m), 1457 (m), 1376 (w), 1351 (m), 1281 (w), 1224 (m), 1178 (m), 1130 (m), 1103 (m), 1037 (m), 1008 (m), 965 (m), 937 (w), 896 (m), 825 (m), 735 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.41). **HRESIMS**: ber. für C₂₃H₃₂O₄Na [M+Na]⁺ 395.21928; gef. 395.21949.

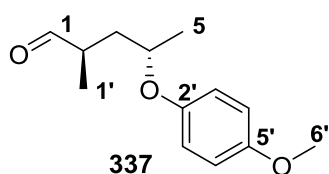
4.2.7.6 (2R,4S)-4-(4-Methoxyphenoxy)-2-methylpentan-1-ol (336)



Der geschützte Hydroxyester **334a** (1.412 g, 4.796 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei RT in DCM (40 mL) gelöst und das Gemisch auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. DIBAL-H (11.99 mL, 11.991 mmol, 1 M in Toluol, 2.5 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und weiteres DIBAL-H (2.40 mL, 2.398 mmol, 1 M in Toluol, 0.5 Äq.) zugegeben. Während weiterer 2 h Rühren wurde das Gemisch auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die Reaktion wurde durch tropfenweise Zugabe von H_2O (1 mL) beendet und in kleinen Portionen MgSO_4 zugegeben, bis eine Trocknung zu sehen war. Die Feststoffe wurden mittels einer Pore 4-Fritte abfiltriert, der Filterkuchen mit DCM (3x 5 mL) gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (5:1 \rightarrow 2:1)] wurde Alkohol **336** (0.864 g, 3.852 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten. Eine direkte Umsetzung des Rohprodukts führte zu noch besseren Ausbeuten (s. dazu 4.2.7.8).

DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.43$. $[\alpha]_D^{26} = +48.2$ ($c = 1.24$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.87\text{--}6.80$ (m, 4H, C(3')H, C(4')H), 4.38–4.31 (m, 1H, C(4)H), 3.77 (s, 3H, C(6')H₃), 3.55–3.48 (m, 2H, C(1)H₂), 1.98–1.87 (m, 1H, C(2)H), 1.85 (ddd, $J = 14.3\text{ Hz}$, $J = 8.9\text{ Hz}$, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1H, C(3)H₂), 1.78 (br s, 1H, OH), 1.39 (ddd, $J = 14.1\text{ Hz}$, $J = 7.5\text{ Hz}$, $J = 3.4\text{ Hz}$, 1H, C(3)H₂), 1.26 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 3H, C(5)H₃), 0.97 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H, C(1')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.0$ (1C, C(5')), 151.8 (1C, C(2')), 117.4 + 114.7 (4C, C(3')H, C(4')H), 73.5 (1C, C(4)H), 68.3 (1C, C(1)H₂), 55.7 (1C, C(6')H₃), 41.0 (1C, C(3)H₂), 33.2 (1C, C(2)H), 20.4 (1C, C(5)H₃), 17.3 (1C, C(1')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3378\text{ cm}^{-1}$ (w, br), 2967 (m), 2930 (m), 2874 (m), 2835 (w), 1503 (s), 1463 (m), 1376 (m), 1289 (w), 1223 (s), 1179 (m), 1119 (m), 1033 (s), 957 (m), 914 (m), 883 (w), 825 (m), 734 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 291 nm (3.39), 231 (3.87). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (5) $[\text{M}]^+$, 151 (3), 124 (100), 109 (40), 95 (3), 81 (5), 55 (5). **HREIMS**: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 224.14070; gef. 224.14298.

4.2.7.7 (2R,4S)-4-(4-Methoxyphenoxy)-2-methylpentanal (337)

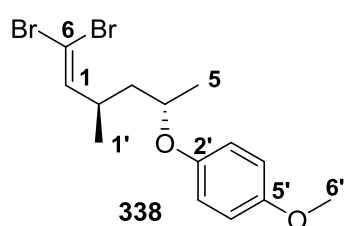


Alkohol **336** (0.301 g, 1.342 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DMSO (10 mL) gelöst. IBX (1.127 g, 4.026 mmol, 3.0 Äq.) wurde zugegeben und die Mischung 40 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (10 mL) beendet. Nach 5 min Rühren wurden die Feststoffe über eine Pore 4-Fritte abfiltriert und der Filterkuchen noch mit H_2O und TBME (je 3x 5 mL) gewaschen. Die Phasen des Filtrats wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O (je 2x 20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (5:1)] wurde Aldehyd **337** (0.266 g, 1.179 mmol, 89%) als blassgelbes Öl erhalten. Eine direkte Umsetzung des Rohprodukts führte zu noch besseren Ausbeuten (s. dazu 4.2.7.8).

DC [PE/EA (5:1)]: $R_f = 0.67$. $[\alpha]_D^{26} = +30.3$ ($c = 1.20$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.65$ (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H, C(1)HO), 6.82 (s, 4H, C(3')H, C(4')H), 4.35–4.27 (m, 1H, C(4)H), 3.76 (s, 3H, C(6')H₃), 2.63 (sext, $J = 7.0\text{ Hz}$, $J = 2.1\text{ Hz}$, 1H, C(2)H), 2.19 (ddd, $J = 14.3\text{ Hz}$,

$J = 9.2$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, C(3) H_2), 1.54 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, C(3) H_2), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(5) H_3), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(1') H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.4$ (1C, C(1)HO), 154.1 (1C, C(5')), 151.6 (1C, C(2')), 117.4 + 114.7 (4C, C(3')H, C(4')H), 72.7 (1C, C(4)H), 55.7 (1C, C(6') H_3), 43.8 (1C, C(2)H), 38.1 (1C, C(3) H_2), 20.0 (1C, C(5) H_3), 13.8 (1C, C(1') H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2972$ cm^{-1} (w), 2934 (w), 2834 (w), 2718 (w), 1723 (m), 1504 (m), 1461 (m), 1377 (w), 1289 (w), 1225 (m), 1180 (w), 1122 (m), 1105 (m), 1037 (m), 928 (w), 827 (m), 734 (m), 574 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 290 nm (3.37), 230 (3.86). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.11482; gef. 245.11473.

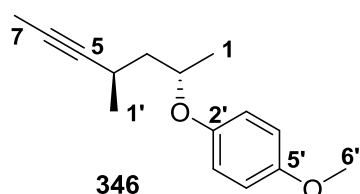
4.2.7.8 1-(((2S,4R)-6,6-Dibrom-4-methylhex-5-en-2-yl)oxy)-4-methoxybenzen (338)



PPh_3 (12.631 g, 48.155 mmol, 4.0 Äq.) wurde in DCM (100 mL) gelöst. Nach Zugabe von CBr_4 (7.985 g, 24.078 mmol, 2.0 Äq.) wurde das Gemisch auf -78°C gekühlt und eine Lösung aus Aldehyd **337** (2.676 g, Rohprodukt aus der Umsetzung von 3.940 g (13.384 mmol) des Esters **334a** nach 4.2.7.6 und 4.2.7.7 ohne Aufreinigung) und NEt_3 (1.68 mL, 12.039 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (20 mL) zugetropft. Nach 1.5 h Rühren bei -78°C wurde auf RT erwärmt, Hexan (150 mL) hinzugefügt und nach 10 min Rühren wurde der ausgefallene Feststoff über eine mit Kieselgel gefüllte Pore 4-Fritte abfiltriert. Der Filterkuchen wurde noch mit einer Hexan/EtOAc (3:1)-Mischung (3x 50 mL) gewaschen und das Filtrat eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (20:1)] wurde Dibromolefin **338** (4.079 g, 10.788 mmol, 81% über 3 Stufen) als gelbes Öl erhalten.

DC [PE/EA (20:1)]: $R_f = 0.47$. $[\alpha]_D^{26} = +14.4$ ($c = 1.08$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.83$ (s, 4H, C(3')H, C(4')H), 6.25 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, C(1)H), 4.26-4.18 (m, 1H, C(4)H), 3.77 (s, 3H, C(6') H_3), 2.73-2.62 (m, 1H, C(2)H), 1.83 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, C(3) H_2), 1.53 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(3) H_2), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(5) H_3), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(1') H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.9$ (1C, C(5')), 151.8 (1C, C(2')), 143.7 (1C, C(1)H), 117.3 + 114.7 (4C, C(3')H, C(4')H), 87.6 (1C, C(6)Br $_2$), 72.8 (1C, C(4)H), 55.7 (1C, C(6') H_3), 42.8 (1C, C(3) H_2), 35.5 (1C, C(2)H), 20.1 (1C, C(5) H_3), 19.4 (1C, C(1') H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2967$ cm^{-1} (m), 2930 (m), 2833 (w), 1614 (w), 1503 (s), 1459 (m), 1377 (m), 1289 (w), 1225 (s), 1179 (m), 1120 (m), 1037 (m), 964 (w), 936 (m), 825 (m), 783 (m), 735 (m), 569 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 291 nm (3.41), 230 (3.93). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 400.95453; gef. 400.95470.

4.2.7.9 1-Methoxy-4-(((2S,4R)-4-methylhept-5-in-2-yl)oxy)benzen (346)

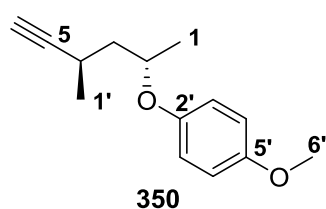


DIPA (5.72 mL, 40.470 mmol, 10.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei RT in THF (130 mL) gelöst und die Lösung auf -20°C gekühlt. $n\text{-BuLi}$ (25.29 mL, 40.470 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und das Gemisch für 20 min bei -20°C gerührt. Dann wurde auf -78°C gekühlt und Dibromolefin **338** (1.530 g, 4.047 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20 mL) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -78°C wurde Iodmethan (5.04 mL, 80.940 mmol, 20.0 Äq.) zugegeben und das Gemisch über 16 h langsam

auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) beendet. TBME (100 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 75 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/DCM (3:1)] wurde Alkin **346** (0.860 g, 3.702 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (20:1)]: $R_f = 0.51$. $[\alpha]_D^{26} = +34.7$ ($c = 1.09$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.89\text{--}6.80$ (m, 4H, C(3')H, C(4')H), 4.45 (dq, $J = 7.3$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(2)H), 3.77 (s, 3H, C(6')H₃), 2.58–2.47 (m, 1H, C(4)H), 1.95 (ddd, $J = 13.3$ Hz, $J = 9.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, C(7)H₃), 1.51 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(1)H₃), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(1')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.8$ (1C, C(5')), 152.0 (1C, C(2')), 117.1 + 114.7 (4C, C(3')H, C(4')H), 83.0 (1C, C(5)), 76.0 (1C, C(6)), 72.7 (1C, C(2)H), 55.7 (1C, C(6')H₃), 43.4 (1C, C(3)H₂), 22.7 (1C, C(4)H), 21.5 (1C, C(1')H₃), 19.6 (1C, C(1)H₃), 3.5 (1C, C(7)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2969$ (w), 2929 (w), 2834 (w), 1505 (m), 1462 (w), 1378 (w), 1289 (w), 1228 (m), 1179 (w), 1108 (m), 1067 (w), 1039 (m), 949 (w), 825 (m), 738 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 292 nm (3.35), 230 (3.85). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 232 (14) $[\text{M}]^{+}$, 221 (5), 207 (8), 193 (2), 147 (3), 124 (100), 109 (28), 81 (5), 67 (10). **HREIMS**: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}]^{+}$ 232.14578; gef. 232.14521.

4.2.7.10 1-Methoxy-4-(((2S,4R)-4-methylhex-5-yn-2-yl)oxy)benzen (350)



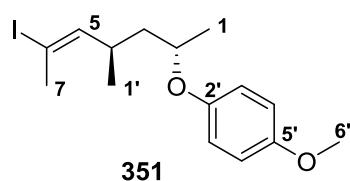
Tosylazid (0.166 g, 0.844 mmol, 1.25 Äq.) und K_2CO_3 (0.280 g, 2.024 mmol, 3.0 Äq.) wurden bei RT in MeCN (10 mL) gelöst und Dimethyl-2-oxopropylphosphonat (112 μL , 0.810 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach 2 h Rühren wurde Aldehyd **337** (0.150 g, 0.675 mmol, *dr* 4:1 an C4, 1.0 Äq.) in MeOH (2 mL) gelöst zugetropft und das Gemisch für 20 h bei RT gerührt. Die

Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in TBME und H_2O (je 20 mL) gelöst. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. (je 10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Pentan (5x 10 mL) gewaschen, die Pentan-Phasen gesammelt und filtriert. Nach Entfernen des Pentans im Vakuum wurde Alkin **350** (0.125 g, 0.573 mmol, *dr* 4:1 an C4 aus Edukt **337**, 85%) als blassgelbes Öl erhalten.

DC [PE/EA (20:1)]: $R_f = 0.47$. $[\alpha]_D^{26} = +30.7$ ($c = 0.97$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 6.91\text{--}6.80$ (m, 4H, C(3')H, C(4')H), 4.52–4.42 (m, 1H, C(2)H), 3.77 (s, 3H, C(6')H₃), 2.66–2.57 (m, 1H, C(4)H), 2.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, C(6)H), 2.02 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.57 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.30 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(1)H₃), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(1')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 153.9$ (1C, C(5')), 151.8 (1C, C(2')), 117.2 + 114.7 (4C, C(3')H, C(4')H), 88.3 (1C, C(5)), 72.5 (1C, C(2)H), 68.6 (1C, C(6)H), 55.7 (1C, C(6')H₃), 42.9 (1C, C(3)H₂), 22.4 (1C, C(4)H), 21.0 (1C, C(1')H₃), 19.6 (1C, C(1)H₃). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 6.91\text{--}6.80$ (m, 4H, C(3')H, C(4')H), 4.52–4.42 (m,

^1H , C(2) H), 3.77 (s, 3H, C(6') H_3), 2.85-2.76 (m, 1H, C(4) H), 2.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, C(6) H), 1.79 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H, C(3) H_2), 1.65-1.58 (m, 1H, C(3) H_2), 1.25 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(1) H_3), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C(1') H_3). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 154.1$ (1C, C(5')), 152.3 (1C, C(2')), 118.1 + 114.6 (4C, C(3') H , C(4') H), 88.6 (1C, C(5)), 73.9 (1C, C(2) H), 68.8 (1C, C(6) H), 55.7 (1C, C(6') H_3), 44.5 (1C, C(3) H_2), 22.8 (1C, C(4) H), 21.3 (1C, C(1') H_3), 20.1 (1C, C(1) H_3). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3292$ cm^{-1} (w), 2973 (m), 2934 (m), 2834 (w), 1503 (s), 1460 (m), 1379 (m), 1289 (w), 1217 (s), 1180 (m), 1127 (m), 1090 (m), 1035 (s), 958 (m), 936 (m), 825 (m), 734 (m), 632 (m). UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 291 nm (3.39). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 218 (18) $[\text{M}]^{+}$, 124 (100), 109 (45), 95 (6), 81 (5), 67 (3), 53 (7). HREIMS: ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}]^{+}$ 218.13013; gef. 218.13221.

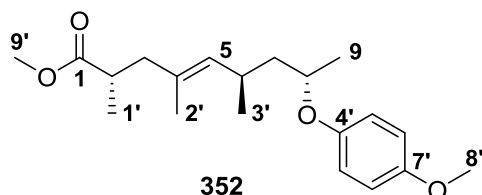
4.2.7.11 1-(((2*S*,4*R*,*E*)-6-Iod-4-methylhept-5-en-2-yl)oxy)-4-methoxybenzen (351)



Alkin **346** (0.375 g, 1.614 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei RT in THF (35 mL) gelöst. Cp_2ZrHCl (Schwartz-Reagenz, 1.249 g, 4.842 mmol, 3.0 Äq.) wurde zugegeben, das Gemisch auf 40 °C erwärmt und 3 h gerührt. Dann wurde auf 0 °C gekühlt und Iod (1.229 g, 4.842 mmol, 3.0 Äq.) gelöst in THF (15 mL) zugetropft. Direkt nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion durch Zugabe von halbges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (40 mL) beendet. TBME (50 mL) wurde hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (3x 30 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (20:1)] wurde (*E*)-Iodalken **351** (0.487 g, 1.352 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (20:1)]: $R_f = 0.58$. $[\alpha]_D^{29} = -4.5$ ($c = 1.30$, CHCl_3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.85$ -6.79 (m, 4H, C(3') H , C(4') H), 6.02 (dd, $J = 9.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, C(5) H), 4.26-4.18 (m, 1H, C(2) H), 3.77 (s, 3H, C(6') H_3), 2.67-2.56 (m, 1H, C(4) H), 2.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, C(7) H_3), 1.76 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, C(3) H_2), 1.48-1.41 (m, 1H, C(3) H_2), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(1) H_3), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(1') H_3). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.9$ (1C, C(5')), 151.9 (1C, C(2')), 146.7 (1C, C(5) H), 117.2 + 114.7 (4C, C(3') H , C(4') H), 92.8 (1C, C(6)I), 72.5 (1C, C(2) H), 55.7 (1C, C(6') H_3), 43.5 (1C, C(3) H_2), 32.4 (1C, C(4) H), 27.7 (1C, C(7) H_3), 20.3 (1C, C(1') H_3), 20.0 (1C, C(1) H_3). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2966$ cm^{-1} (m), 2928 (m), 2870 (w), 2833 (w), 1634 (w), 1504 (s), 1460 (m), 1377 (m), 1289 (w), 1227 (s), 1179 (m), 1123 (m), 1038 (m), 952 (w), 916 (w), 825 (m), 736 (m), 644 (w). UV (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 291 nm (3.42). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 360 (32) $[\text{M}]^{+}$, 194 (25), 180 (9), 151 (2), 124 (100), 109 (30), 95 (6), 77 (4), 67 (13). HREIMS: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{I}$ $[\text{M}]^{+}$ 360.05862; gef. 360.06023.

4.2.7.12 (2*S*,6*R*,8*S*,*E*)-Methyl-8-(4-methoxyphenoxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enoat (**352**)



a) Gewinnung der Organozink-Spezies

In einem Schlenkrohr wurde unter Argonatmosphäre bei RT MnBr_2 (40.7 mg, 0.189 mmol, 15 mol%) in DMPU (3 mL) gelöst. Dann wurden CuCl (12.5 mg, 0.126 mmol, 10 mol%), Methyl-(*R*)-(+)-3-brom-2-methylpropionat (**310**, 482 μL , 3.787 mmol, 3.0 Äq.)

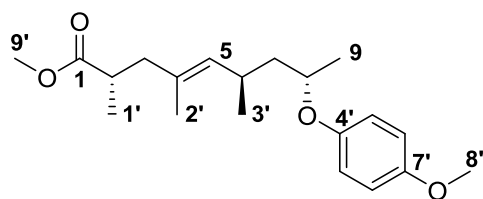
und Et_2Zn (3.47 mL, 3.472 mmol, 2.75 Äq.) nacheinander zugegeben und die entstehende dunkelrote Suspension für 4 h bei RT gerührt. Diese wurde anschließend ohne weitere Filtration für die Kreuzkupplung eingesetzt.

b) Negishi-Kupplung

Unter Argonatmosphäre wurden bei RT Iodalken **351** (454.2 mg, 1.261 mmol, 1.0 Äq.) und $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (103.1 mg, 0.126 mmol, 10 mol%) in THF (20 mL) gelöst. Dann wurde die Organozink-Suspension aus a) langsam zugetropft und die Reaktion 15 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von TBME (30 mL) und Wasser (30 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 40 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. (je 25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (30:1)] lieferte Kupplungsprodukt **352** (314.4 mg, 0.940 mmol, 75%) als farbloses Öl.

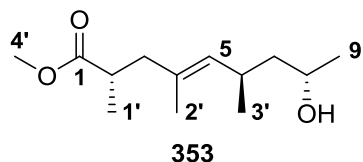
DC [PE/EA (20:1)]: $R_f = 0.34$. $[\alpha]_D^{22} = +15.5$ ($c = 1.19$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.83$ - 6.79 (m, 4H, C(5')H, C(6')H), 4.98 (dq, $J = 9.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H, C(5)H), 4.19 (dq, $J = 7.3$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(8)H), 3.77 (s, 3H, C(8')H₃), 3.64 (s, 3H, C(9')H₃), 2.67-2.61 (m, 1H, C(2)H), 2.56-2.48 (m, 1H, C(6)H), 2.36 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.04 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.72 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, C(2')H₃), 1.43 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(9)H₃), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(1')H₃), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$ (1C, C(1)O), 153.7 (1C, C(7')), 152.0 (1C, C(4')), 133.1 (1C, C(5)H), 131.0 (1C, C(4)), 117.2 + 114.6 (4C, C(5')H, C(6')H), 73.0 (1C, C(8)H), 55.7 (1C, C(8')H₃), 51.4 (1C, C(9')H₃), 44.1 (1C, C(3)H₂), 44.0 (1C, C(7)H₂), 38.0 (1C, C(2)H), 29.2 (1C, C(6)H), 21.3 (1C, C(3')H₃), 19.8 (1C, C(9)H₃), 16.7 (1C, C(1')H₃), 15.9 (1C, C(2')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2953$ cm^{-1} (m), 2930 (m), 2871 (w), 1736 (m), 1504 (s), 1457 (m), 1376 (m), 1287 (w), 1225 (s), 1165 (m), 1107 (m), 1038 (m), 942 (w), 825 (m), 737 (m), 581 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 292 nm (3.34), 230 (3.84). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (13) [$\text{M}]^+$, 211 (3), 179 (12), 151 (8), 124 (100), 109 (26), 95 (11), 81 (8), 55 (5). **HREIMS**: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$ [$\text{M}]^+$ 334.21386; gef. 334.21487.

Wenn mit einer Mischfraktion aus 4.2.7.4 weitergearbeitet wurde, konnte außerdem das (2*S*,6*S*,8*S*,*E*)-Diastereomer erhalten werden:



DC [PE/EA (30:1)]: $R_f = 0.21$. $[\alpha]_D^{22} = +35.3$ ($c = 0.57$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.81\text{--}6.78$ (m, 4H, C(5')H, C(6')H), 4.91 (dq, $J = 9.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(5)H), 4.14 (dq, $J = 9.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H, C(8)H), 3.76 (s, 3H, C(8')H₃), 3.65 (s, 3H, C(9')H₃), 2.72–2.64 (m, 1H, C(6)H), 2.63–2.57 (m, 1H, C(2)H), 2.36 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.99 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.73 (ddd, $J = 13.7$ Hz, $J = 9.5$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.42 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C(2')H₃), 1.31 (ddd, $J = 13.7$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(9)H₃), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C(1')H₃), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.0$ (1C, C(1)), 153.6 (1C, C(7')), 152.2 (1C, C(4')), 133.3 (1C, C(5)H), 131.6 (1C, C(4)), 117.2 + 114.5 (4C, C(5')H, C(6')H), 72.7 (1C, C(8)H), 55.7 (1C, C(8')H₃), 51.5 (1C, C(9')H₃), 45.0 (1C, C(7)H₂), 44.0 (1C, C(3)H₂), 38.0 (1C, C(2)H), 29.1 (1C, C(6)H), 21.6 (1C, C(3')H₃), 20.1 (1C, C(9)H₃), 16.7 (1C, C(1')H₃), 15.8 (1C, C(2')H₃).

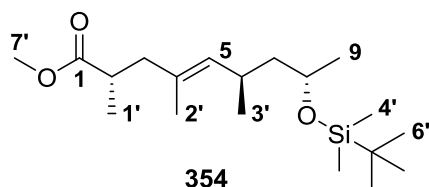
4.2.7.13 (2S,6R,8S,E)-Methyl-8-hydroxy-2,4,6-trimethylnon-4-enoat (**353**)



Die geschützte Hydroxynonensäure **352** (0.107 g, 0.320 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeCN (20 mL) und H₂O (5 mL) gelöst. Es wurde auf 0 °C gekühlt und CAN (0.386 g, 0.704 mmol, 2.2 Äq.) zugegeben. Nach 10 min Rühren bei 0 °C wurden H₂O und TBME (je 40 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit TBME (3x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] lieferte Alkohol **353** (0.059 g, 0.258 mmol, 81%) als gelbes Öl.

DC [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.37$. $[\alpha]_D^{24} = -13.9$ ($c = 0.23$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.02\text{--}5.00$ (m, 1H, C(5)H), 3.82–3.77 (m, 1H, C(8)H), 3.65 (s, 3H, C(4')H₃), 2.65–2.60 (m, 1H, C(2)H), 2.52–2.44 (m, 1H, C(6)H), 2.34 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.04 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.64 (br s, 1H, OH), 1.63 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, C(2')H₃), 1.46–1.37 (m, 2H, C(7)H₂), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, C(9)H₃), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(1')H₃), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.9$ (1C, C(1)), 133.5 (1C, C(5)H), 131.4 (1C, C(4)), 67.2 (1C, C(8)H), 51.5 (1C, C(4')H₃), 47.1 (1C, C(7)H₂), 44.0 (1C, C(3)H₂), 38.0 (1C, C(2)H), 30.3 (1C, C(6)H), 23.5 (1C, C(9)H₃), 21.4 (1C, C(3')H₃), 16.7 (1C, C(1')H₃), 15.9 (1C, C(2')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3412$ cm⁻¹ (w, br), 2959 (m), 2926 (m), 2872 (w), 1737 (m), 1669 (w), 1457 (m), 1373 (w), 1286 (w), 1258 (w), 1194 (w), 1167 (m), 1115 (m), 1097 (m), 1060 (w), 1032 (w), 937 (w), 862 (w), 826 (w), 803 (w), 760 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₃H₂₄O₃Na [M+Na]⁺ 251.16177; gef. 251.16194.

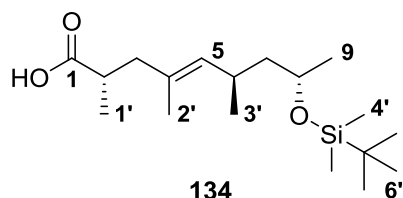
4.2.7.14 (2S,6R,8S,E)-Methyl-8-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enoat (**354**)



Alkohol **353** (15.0 mg, 0.066 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argonatmosphäre bei RT in DCM (10 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C abgekühlt. 2,6-Lutidin (15 µL, 0.131 mmol, 2.0 Äq.) und TBSOTf (18 µL, 0.099 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugefügt und die Mischung 1 h bei 0 °C gerührt. Dann wurden weiteres 2,6-Lutidin (15 µL, 0.131 mmol, 2.0 Äq.) und TBSOTf (18 µL, 0.099 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben und noch 20 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von H₂O und ges. NaHCO₃-Lsg. (je 5 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit DCM (3x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] lieferte Silylether **354** (19.4 mg, 0.057 mmol, 86%) als farbloses Öl.

DC [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.62$. $[\alpha]_D^{24} = -7.2$ ($c = 0.65$, CHCl₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.95\text{--}4.93$ (m, 1H, C(5)H), 3.77–3.72 (m, 1H, C(8)H), 3.65 (s, 3H, C(7')H₃), 2.64–2.58 (m, 1H, C(2)H), 2.46–2.38 (m, 1H, C(6)H), 2.34 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.01 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, C(2')H₃), 1.42 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.29 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(1')H₃), 1.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, C(9)H₃), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(3')H₃), 0.88 (s, 9H, C(6')H₃), 0.04 (s, 3H, C(4')H₃), 0.04 (s, 3H, C(4')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.1$ (1C, C(1)O), 134.0 (1C, C(5)H), 130.2 (1C, C(4)), 66.7 (1C, C(8)H), 51.4 (1C, C(7')H₃), 47.6 (1C, C(7)H₂), 44.2 (1C, C(3)H₂), 37.9 (1C, C(2)H), 29.0 (1C, C(6)H), 25.9 (3C, C(6')H₃), 23.7 (1C, C(9)H₃), 21.0 (1C, C(3')H₃), 18.2 (1C, C(5')), 16.5 (1C, C(1')H₃), 15.6 (1C, C(2')H₃), –4.4 (1C, C(4')H₃), –4.8 (1C, C(4')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2955$ cm^{–1} (m), 2928 (m), 2856 (m), 1741 (m), 1460 (m), 1374 (m), 1361 (m), 1253 (m), 1193 (w), 1164 (m), 1132 (w), 1100 (m), 1051 (m), 1023 (m), 987 (m), 956 (w), 919 (w), 832 (m), 804 (m), 773 (m), 720 (w), 662 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = –. **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₃₈O₃SiNa [M+Na]⁺ 365.24824; gef. 365.24843.

4.2.7.15 (2S,6R,8S,E)-8-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4,6-trimethylnon-4-ensäure (**134**)



Silylether **354** (10.9 mg, 0.032 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in THF (750 µL), MeOH (500 µL) und H₂O (250 µL) gelöst. LiOH (6.1 mg, 0.255 mmol, 8.0 Äq.) wurde hinzugefügt und die Mischung für 2 h bei RT gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit ges. NH₄Cl-Lsg. und TBME (je 5 mL) gelöst. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch mit TBME (2x 5 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] lieferte Hydroxynonensäure **134** (8.1 mg, 0.025 mmol, 77%) als farbloses Öl.

DC [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.70$. $[\alpha]_D^{29} = -6.4$ ($c = 0.77$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.03$ (br s, 1H, COOH), 4.98-4.96 (m, 1H, $\text{C}(5)\text{H}$), 3.78-3.72 (m, 1H, $\text{C}(8)\text{H}$), 2.65-2.59 (m, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$), 2.47-2.40 (m, 1H, $\text{C}(6)\text{H}$), 2.39 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 2.03 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 1.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, $\text{C}(2')\text{H}_3$), 1.43 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{C}(7)\text{H}_2$), 1.29 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H, $\text{C}(7)\text{H}_2$), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{C}(1')\text{H}_3$), 1.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, $\text{C}(9)\text{H}_3$), 0.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 0.88 (s, 9H, $\text{C}(6')\text{H}_3$), 0.04 (s, 3H, $\text{C}(4')\text{H}_3$), 0.04 (s, 3H, $\text{C}(4')\text{H}_3$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 182.1$ (1C, $\text{C}(1)\text{OOH}$), 134.3 (1C, $\text{C}(5)\text{H}$), 129.9 (1C, $\text{C}(4)$), 66.7 (1C, $\text{C}(8)\text{H}$), 47.5 (1C, $\text{C}(7)\text{H}_2$), 43.8 (1C, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 37.6 (1C, $\text{C}(2)\text{H}$), 29.1 (1C, $\text{C}(6)\text{H}$), 25.9 (3C, $\text{C}(6')\text{H}_3$), 23.7 (1C, $\text{C}(9)\text{H}_3$), 20.9 (1C, $\text{C}(3')\text{H}_3$), 18.2 (1C, $\text{C}(5')$), 16.2 (1C, $\text{C}(1')\text{H}_3$), 15.6 (1C, $\text{C}(2')\text{H}_3$), -4.4 (1C, $\text{C}(4')\text{H}_3$), -4.8 (1C, $\text{C}(4')\text{H}_3$). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3400\text{-}2500$ cm^{-1} (w, br), 2956 (m), 2928 (m), 2857 (m), 1708 (m), 1462 (w), 1416 (w), 1376 (w), 1292 (w), 1252 (m), 1132 (w), 1102 (w), 1051 (m), 1024 (w), 987 (w), 956 (w), 834 (m), 806 (w), 774 (m), 662 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = -. **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.23259; gef. 351.23282.

4.2.8 Synthesen der Aminosäuren für Kapitel 3.5.1 und 3.5.2

4.2.8.1 Generelle Arbeitsvorschriften zur Aminosäuresynthese

a) Boc-Schützung mit Boc_2O

Die Aminosäure (1.0 Äq., mit freier Carbonsäurefunktion oder als Methylester geschützt) wurde bei RT in einem Gemisch aus Dioxan und H_2O oder Dioxan und 1 M NaOH (jeweils 1:1, 10 mL/mmol) gelöst. Wurde Dioxan/ H_2O verwendet, wurde das Gemisch auf 0 °C abgekühlt und NEt_3 (1.5 Äq.) zugegeben. In beiden Fällen erfolgte anschließend die Zugabe von Boc_2O (1.1-1.65 Äq.) und das Gemisch wurde für die angegebene Zeit bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Zitronensäure (10% aq.), HCl (2 M aq.) oder KHSO_4 (1 M aq.) auf pH 2 gebracht und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 10 mL/mmol) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Boc-Aminosäuren wurden entweder direkt weiter umgesetzt oder mittels Säulenchromatographie weiter aufgereinigt.

b) Oxazolidinon-Synthese mit Paraformaldehyd

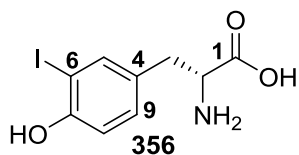
Die Boc-geschützte Aminosäure (1.0 Äq.) wurde bei RT in wenig DMF (0.2 mL/mmol) und Toluol (20 mL/mmol) gelöst. Paraformaldehyd (5.0 Äq.) und *para*-Toluolsulfonsäurehydrat (0.1 Äq.) wurden zugegeben und das Gemisch für die angegebene Zeit unter Rückfluss mit Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktion wurde die Hauptmenge der Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc (20 mL/mmol) aufgenommen. Die organische Lösung wurde mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (3x 5 mL/mmol) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden die Oxazolidinone erhalten.

c) *N*- und *O*-Methylierung mit Natriumhydrid und Iodmethan

Die Boc-geschützte Aminosäure (1.0 Äq.) wurde bei RT in DMF (10 mL/mmol) gelöst und NaH (3.0-10.0 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Suspension wurde 20 min bei RT gerührt und anschließend Iodmethan (6.0-10.0 Äq.) zugegeben. Nach Rühren bei RT für die angegebene

Zeit wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (15 mL/mmol) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 20 mL/mmol) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH_4Cl -Lsg. (2x 10 mL/mmol) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte die methylierten Aminosäuren.

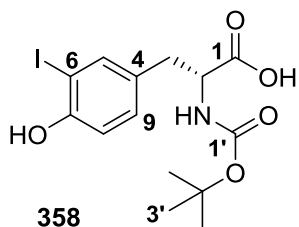
4.2.8.2 (*R*)-2-Amino-3-(4-hydroxy-3-iodphenyl)propansäure (**356**)



D-Tyrosin (**355**, 2.718 g, 15.000 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in Ammoniak-Lsg. (25% aq., 350 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 90 min Iod-Lsg. (30.00 mL, 15.000 mmol, 1 N aq., 1.0 Äq.) mit einer Spritzenpumpe zugetropft (Explosionsgefahr!), wobei am Kolbenrand entstandener violetter Feststoff sofort mit EtOH (insgesamt 50 mL) abgespült wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 h bei RT gerührt und anschließend die Lösung im Vakuum auf ein Volumen von 75 mL eingeeengt. Durch Zugabe von HCl (2 M aq.) wurde der pH-Wert auf 4.5 eingestellt und die Suspension über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde dann abgesaugt. Umkristallisation aus H_2O (75 mL) lieferte D-3-Iodtyrosin (**356**, 2.883 g, 9.383 mmol, 63%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 203-204 °C (Zers.). $[\alpha]_D^{21} = +9.1$ ($c = 1.10$, 2 M HCl). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, MeOD): $\delta = 7.65$ (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(5)H), 7.14 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(9)H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(8)H), 3.70 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H, C(2)H), 3.17 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.90 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(3)H₂). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, MeOD): $\delta = 173.6$ (1C, C(1)), 157.5 (1C, C(7)), 141.1 (1C, C(5)H), 131.6 (1C, C(9)H), 129.9 (1C, C(4)), 116.1 (1C, C(8)H), 85.1 (1C, C(6)), 57.6 (1C, C(2)H), 36.8 (1C, C(3)H₂). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3507$ cm⁻¹ (w, br), 3236-2465 (m, br), 1585 (m), 1522 (m), 1504 (m), 1434 (m), 1412 (m), 1353 (m), 1327 (m), 1298 (m), 1277 (m), 1226 (m), 1143 (w), 1116 (m), 1078 (w), 1033 (m), 980 (w), 902 (w), 877 (m), 831 (m), 798 (w), 744 (m), 714 (m), 663 (w), 633 (m), 606 (m), 538 (s). **UV** (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 285 nm (3.45), 227 (4.01), 206 (4.46). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 307 (6) [M]⁺, 261 (11), 234 (19), 233 (100), 135 (7), 128 (11), 107 (30), 106 (14), 77 (8), 44 (19).

4.2.8.3 (*R*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-(4-hydroxy-3-iodphenyl)propansäure (**358**)



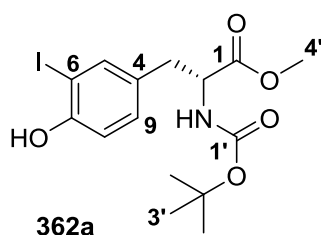
Boc-Aminosäure **358** wurde nach der allgemeinen Vorschrift für die Boc-Schützung aus 4.2.8.1 aus Iodtyrosin **356** (1.059 g, 3.449 mmol, 1.0 Äq.) mit Dioxan/ H_2O , NEt_3 (1.5 Äq.) und Boc_2O (1.1 Äq.) synthetisiert (24 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, EA (100%)] lieferte Boc-Aminosäure **358** (1.363 g, 3.347 mmol, 97%) als gelblichen Schaum.

Schmelzbereich: 52-125 °C. **DC** [EA (100%)]: $R_f = 0.47$. $[\alpha]_D^{21} = -18.1$ ($c = 3.16$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, MeOD): $\delta = 7.54$ (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, C(5)H), 7.04 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, C(9)H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(8)H), 4.26 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(2)H), 3.04 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.78 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.39 (s, 9H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, MeOD): $\delta = 175.3$ (1C, C(1)), 157.8 (1C, C(1')), 156.8

(1C, C(7)), 141.0 (1C, C(5)H), 131.5 (1C, C(4)), 131.4 (1C, C(9)H), 115.6 (1C, C(8)H), 84.4 (1C, C(6)), 80.6 (1C, C(2')), 56.4 (1C, C(2)H), 37.4 (1C, C(3)H₂), 28.7 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3650-2400 cm⁻¹ (w, br), 3332 (w, br), 2978 (w), 2932 (w), 1683 (m), 1504 (w), 1412 (w), 1395 (w), 1368 (w), 1250 (w), 1221 (w), 1158 (m), 1054 (w), 821 (w), 790 (w), 662 (w), 563 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 289 nm (3.30), 282 (3.33). **HRESIMS**: ber. für C₁₄H₁₈INO₅Na [M+Na]⁺ 430.01219, gef. 430.01229.

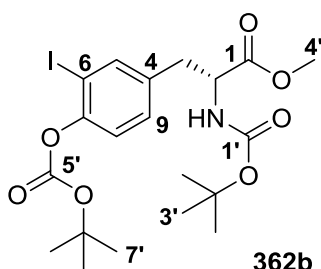
4.2.8.4 Methyl-(*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-hydroxy-3-iodophenyl)-propanoat (**362a**)

Boc-Aminosäure **362a** wurde nach der allgemeinen Vorschrift für die Boc-Schützung aus 4.2.8.1 aus D-3-Iodtyrosinmethylester^[108] (2.600 g, 7.271 mmol, 1.0 Äq.) mit Dioxan/1 M NaOH und Boc₂O (1.48 Äq.) dargestellt (2 h). Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (3:1)] lieferte Boc-Aminosäure **362a** (1.670 g, 3.965 mmol, 55%) als farblosen Feststoff.



Schmp.: 109 °C. **DC** [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.20. $[\alpha]_D^{22}$ = -9.8 (c = 1.85, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H, C(5)H), 6.99 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, C(9)H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(8)H), 5.52 (br s, 1H, OH), 5.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.52 (dt, J = 7.9 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, C(2)H), 3.73 (s, 3H, C(4')H₃), 3.04 (dd, J = 14.0 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.93 (dd, J = 14.0 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, C(3)H₂), 1.43 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (1C, C(1)), 155.0 (1C, C(1')), 154.0 (1C, C(7)), 138.9 (1C, C(5)H), 131.0 (1C, C(9)H), 130.1 (1C, C(4)), 115.0 (1C, C(8)H), 85.5 (1C, C(6)), 80.1 (1C, C(2')), 54.5 (1C, C(2)H), 52.3 (1C, C(4')H₃), 37.0 (1C, C(3)H₂), 28.3 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3355 cm⁻¹ (m, br), 2978 (m), 1681 (s), 1603 (w), 1573 (w), 1503 (m), 1439 (m), 1414 (m), 1392 (m), 1365 (m), 1289 (m), 1250 (m), 1214 (m), 1158 (s), 1057 (m), 1016 (m), 864 (m), 822 (m), 805 (m), 753 (m), 664 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 289 nm (3.38), 282 (3.39). **HRESIMS**: ber. für C₁₅H₂₀INO₅Na [M+Na]⁺ 444.02784, gef. 444.02818.

Als Nebenprodukt der Reaktion wurde das *N,O*-Di-Boc-Derivat **362b** (0.570 g, 1.093 mmol, 15%) als farbloses, erstarrtes Öl isoliert.

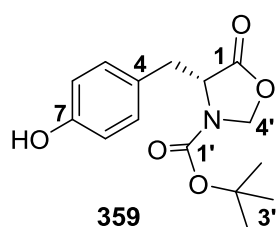


DC [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.43. $[\alpha]_D^{22}$ = -4.3 (c = 2.19, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59-7.58 (m, 1H, C(5)H), 7.13 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, C(9)H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(8)H), 5.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.58-4.53 (m, 1H, C(2)H), 3.72 (s, 3H, C(4')H₃), 3.10 (dd, J = 13.9 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, C(3)H₂), 3.00 (dd, J = 13.9 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, C(3)H₂), 1.57 (s, 9H, C(7')H₃), 1.43 (br s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 171.9 (1C, C(1)), 155.0 (1C, C(1')), 150.9 (1C, C(5')), 150.4 (1C, C(7)), 140.2 (1C, C(5)H), 136.0 (1C, C(4)), 130.4 (1C, C(9)H), 122.6 (1C, C(8)H), 90.5 (1C, C(6)), 84.2 (1C, C(6')), 80.2 (1C, C(2')), 54.2 (1C, C(2)H), 52.4 (1C, C(4')H₃), 37.1 (1C, C(3)H₂), 28.3 (3C, C(3')H₃), 27.7 (3C, C(7')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3371 cm⁻¹ (w, br), 2979 (m), 2933 (w), 1759 (m), 1710 (m), 1502 (m), 1485 (m), 1455 (m), 1393 (w), 1367 (m), 1277 (m), 1253 (m), 1226 (m),

1144 (s), 1052 (m), 1016 (m), 897 (m), 859 (m), 775 (m), 756 (m), 663 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 295 nm (2.72), 278 (3.00), 271 (3.00). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{INO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 544.08027, gef. 544.07999.

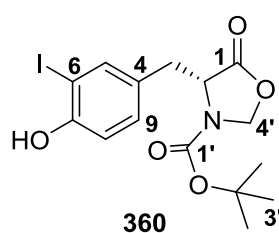
4.2.8.5 *tert*-Butyl-(*R*)-4-(4-hydroxybenzyl)-5-oxooxazolidin-3-carboxylat (**359**)

Oxazolidinon **359** wurde nach der allgemeinen Vorschrift für die Oxazolidinonsynthese aus 4.2.8.1 dargestellt. Ausgehend von Boc-D-Tyrosin (**357**, 3.105 g, 11.038 mmol, 1.0 Äq.) wurde nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (2:1)] Oxazolidinon **359** (0.608 g, 2.073 mmol, 19%) als farbloser Schaum erhalten. Im NMR-Spektrum war starke Signalverbreitung aufgrund des Vorliegens von Rotameren zu sehen (Verhältnis in CDCl_3 ~1.1:1, Signale nicht eindeutig zuzuordnen).



Schmp.: 180-182 °C (Zers.). **DC** [PE/EA (2:1)]: R_f = 0.66. $[\alpha]_D^{22} = -179.1$ ($c = 0.93$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): δ = 7.02-7.00 (m, 2H, C(5)H), 6.77-6.74 (m, 2H, C(6)H), 6.00 (br s, 1H, OH), 5.67 (br s, 1H, OH), 5.34-5.26 (m, 1H, C(4')H₂), 5.18-5.11 (m, 1H, C(4')H₂), 4.49-4.43 (m, 1H, C(2)H), 4.35-4.26 (m, 1H, C(4')H₂), 3.42-3.32 (m, 1H, C(3)H₂), 3.25-3.14 (m, 1H, C(3)H₂), 3.10 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.53 (s, 9H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): δ = 172.7 (1C, C(1)), 155.4 (1C, C(7)), 152.1 (1C, C(1')), 151.6 (1C, C(1')), 130.8 (2C, C(5)H), 126.6 (1C, C(4)), 126.3 (1C, C(4)), 115.7 (2C, C(6)H), 82.4 (1C, C(2')), 82.2 (1C, C(2')), 78.1 (1C, C(4')H₂), 56.9 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(2)H), 35.3 (1C, C(3)H₂), 34.3 (1C, C(3)H₂), 28.3 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3380 cm^{-1} (m, br), 2980 (w), 2932 (w), 1794 (s), 1658 (s), 1614 (m), 1593 (m), 1517 (m), 1476 (m), 1424 (m), 1408 (m), 1370 (m), 1351 (m), 1321 (m), 1304 (m), 1271 (m), 1224 (s), 1157 (s), 1141 (s), 1106 (m), 1051 (s), 1002 (m), 964 (m), 903 (w), 856 (m), 825 (m), 765 (m), 736 (m), 716 (m), 667 (m), 591 (m), 563 (s). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 282 nm (3.12), 275 (3.19). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 316.11554, gef. 316.11589.

4.2.8.6 *tert*-Butyl-(*R*)-4-(4-hydroxy-3-iodbenzyl)-5-oxooxazolidin-3-carboxylat (**360**)

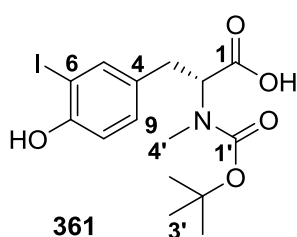


Oxazolidinon **360** wurde nach der allgemeinen Vorschrift für die Oxazolidinonsynthese aus 4.2.8.1 dargestellt. Ausgehend von Boc-Iodtyrosin **358** (1.301 g, 3.195 mmol, 1.0 Äq.) wurde nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (2:1)] Oxazolidinon **360** (0.517 g, 1.233 mmol, 39%) als farbloser Schaum erhalten. Im NMR-Spektrum war Signalverbreitung aufgrund des Vorliegens von Rotameren zu sehen (Verhältnis in CDCl_3 durch schlechte Signaltrennung nicht bestimmbar).

Schmp.: 58 °C. **DC** [PE/EA (1:1)]: R_f = 0.67. $[\alpha]_D^{21} = -83.7$ ($c = 4.25$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): δ = 7.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(5)H), 7.04 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, C(9)H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C(8)H), 5.45 (s, 1H, OH), 5.38-5.16 (m, 1H, C(4')H₂), 4.51-4.37 (m, 2H, C(2)H, C(4')H₂), 3.39-3.16 (m, 1H, C(3)H₂), 3.08-3.03 (m, 1H, C(3)H₂), 1.52 (s, 9H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3 , Rotamerengemisch): δ = 172.1 (1C, C(1)), 154.4 (1C, C(7)), 151.4 (1C, C(1')), 139.3 (1C, C(5)H), 131.4 (1C, C(9)H),

129.0 (1C, C(4)), 115.2 (1C, C(8)H), 85.7 (1C, C(6)), 82.2 (1C, C(2')), 78.1 (1C, C(4')H₂), 56.2 (1C, C(2)H), 34.9 (1C, C(3)H₂), 33.8 (1C, C(3)H₂), 28.3 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3352 cm⁻¹ (w, br), 2977 (w), 2929 (w), 1796 (m), 1680 (m), 1603 (w), 1503 (m), 1396 (m), 1368 (m), 1316 (w), 1291 (m), 1256 (m), 1212 (m), 1132 (m), 1042 (m), 996 (m), 968 (m), 916 (w), 852 (m), 822 (m), 765 (m), 735 (m), 708 (w), 663 (m), 608 (m), 576 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 288 nm (3.32), 281 (3.35). **HRESIMS**: ber. für C₁₆H₂₂INO₆Na [M+MeOH+Na]⁺ 474.03840, gef. 474.03896.

4.2.8.7 (*R*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-(4-hydroxy-3-iodophenyl)-propansäure (**361**)

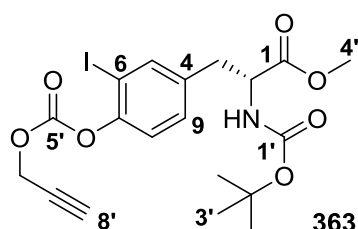


Oxazolidin **360** (0.555 g, 1.324 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C in TFA und DCM (1:1, je 15 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Triethylsilan (846 μ L, 5.296 mmol, 4.0 Äq.) wurde das Gemisch auf RT gebracht und 20 h gerührt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in H₂O (15 mL) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von festem NaHCO₃ auf 7 eingestellt, das Gemisch dann erneut auf 0 °C gekühlt und NaOH (2.65 mL, 2.648 mmol, 1 M aq., 2.0 Äq.) sowie Boc₂O (0.433 g, 1.986 mmol, 1.5 Äq.) in THF (15 mL) hinzugefügt. Das Gemisch wurde 4 h bei RT gerührt und dann THF im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde mit Hexan (2x 30 mL) extrahiert und die organischen Phasen verworfen. Danach wurde die wässrige Phase durch Zugabe von HCl (6 M aq.) auf pH 2 gebracht und mit DCM (3x 50 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, EA (100%)] wurde die *N*-Methylaminosäure **361** (0.521 g, 1.237 mmol, 93%) als leicht bräunlicher Schaum erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.3:1 in CDCl₃).

Schmp.: 129-135 °C. **DC** [EA (100%)]: R_f = 0.34. $[\alpha]_D^{21}$ = +52.2 (c = 1.57, CHCl₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 7.50-7.48 (m, 1H, C(5)H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(9)H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(8)H), 5.54 (br s, 1H, OH), 4.67 (dd, J = 10.6 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, C(2)H), 3.21 (dd, J = 14.5 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, C(3)H₂), 3.05 (dd, J = 14.3 Hz, J = 11.1 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.69 (s, 3H, C(4')H₃), 1.44 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 174.9 (1C, C(1)), 156.6 (1C, C(1')), 153.9 (1C, C(7)), 138.5 (1C, C(5)H), 131.2 (1C, C(4)), 130.8 (1C, C(9)H), 115.1 (1C, C(8)H), 85.5 (1C, C(6)), 81.3 (1C, C(2')), 61.3 (1C, C(2)H), 33.6 (1C, C(4')H₃), 33.4 (1C, C(3)H₂), 28.4 (3C, C(3')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 7.51-7.49 (m, 1H, C(5)H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C(9)H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H, C(8)H), 5.54 (br s, 1H, OH), 4.60 (dd, J = 10.6 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, C(2)H), 3.21 (dd, J = 14.5 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.92 (dd, J = 14.1 Hz, J = 11.3 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.76 (s, 3H, C(4')H₃), 1.37 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 175.5 (1C, C(1)), 155.1 (1C, C(1')), 154.0 (1C, C(7)), 138.5 (1C, C(5)H), 131.5 (1C, C(4)), 130.9 (1C, C(9)H), 115.1 (1C, C(8)H), 85.6 (1C, C(6)), 81.1 (1C, C(2')), 61.2 (1C, C(2)H), 33.9 (1C, C(3)H₂), 32.5 (1C, C(4')H₃), 28.3 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3600-2400 cm⁻¹ (w, br), 3219 (w, br), 2976 (m), 2933 (w), 1714 (m), 1661 (m), 1504 (w), 1486 (m), 1446 (w), 1393 (m), 1368 (m), 1331 (m), 1286 (w), 1252 (w), 1212 (m), 1145 (m), 1073 (w), 1035 (w), 963 (w), 941 (w),

859 (w), 814 (m), 769 (m), 661 (m), 584 (w), 541 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 289 nm (3.14), 282 (3.16). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{INO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 444.02784, gef. 444.02811.

4.2.8.8 Methyl-(*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(3-iod-4-(((prop-2-yn-1-yloxy)carbonyl)oxy)phenyl)propanoat (**363**)



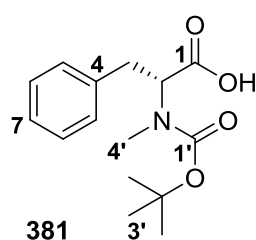
Darstellung von PocCl

Triphosgen (1.113 g, 3.750 mmol, 1.5 Phosgen-Äq.) wurde bei RT unter Schlenk-Bedingungen in Et_2O (15 mL) gelöst. Nach der Zugabe von Aktivkohle (25 mg) wurde für 1 h bei RT gerührt und das Gemisch dann auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung von Propargylalkohol (433 μL , 7.500 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (5 mL) wurden zugetropft und das Gemisch über 17 h langsam auf RT gebracht. Die entstandene Suspension wurde über eine mit Celite® 545 gefüllte Pore 4-Fritte filtriert und das Lösungsmittel sowie restliches Phosgen vorsichtig im Vakuum entfernt. PocCl (0.632 g, 5.332 mmol, 71%) wurde als gelbliches Öl erhalten und bei 4 °C unter Argonatmosphäre gelagert.

Aminosäure **362a** (0.265 g, 0.629 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT unter Schlenk-Bedingungen in DCM (3 mL) gelöst und das Gemisch auf -78 °C gekühlt. Pyridin (127 μL , 1.572 mmol, 2.5 Äq.) wurde zugegeben und nach 5 min Rühren eine Lösung aus PocCl (0.082 g, 0.692 mmol, 1.1 Äq.) in DCM (10 mL) langsam zugetropft. Die Kühlung wurde entfernt und das Gemisch für 68 h bei RT gerührt. Dann wurde DCM (50 mL) zugegeben, die organische Lösung mit ges. NH_4Cl -Lsg., H_2O und ges. NaCl -Lsg. (je 15 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (1:1)] lieferte die Boc-(OPoc)-Aminosäure **363** (0.075 g, 0.149 mmol, 24%) als farblosen Feststoff. Außerdem konnte das Edukt **362a** (0.159 g, 0.377 mmol, 60%) reisoliert werden.

Schmp.: 87-88 °C. **DC** [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.34. $[\alpha]_D^{22} = -4.5$ (c = 1.22, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (s, 1H, C(5)H), 7.15-7.14 (m, 2H, C(8)H, C(9)H), 5.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H, NH), 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 2H, C(6')H₂), 4.56 (dd, J = 6.1 Hz, J = 13.6 Hz, 1H, C(2)H), 3.73 (s, 3H, C(4')H₃), 3.11 (dd, J = 13.9 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, C(3)H₂), 3.00 (dd, J = 13.9 Hz, J = 6.2 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.60 (t, J = 2.5 Hz, 1H, C(8')H), 1.43 (s, 9H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 171.8 (1C, C(1)), 154.9 (1C, C(1')), 152.2 (1C, C(5')), 150.2 (1C, C(7)), 140.3 (1C, C(5)H), 136.5 (1C, C(4)), 130.5 (1C, C(9)H), 122.2 (1C, C(8)H), 89.6 (1C, C(6)), 80.2 (1C, C(2')), 76.4 (1C, C(7')), 76.3 (1C, C(8')H), 56.4 (1C, C(6')H₂), 54.5 (1C, C(2)H), 52.4 (1C, C(4')H₃), 37.2 (1C, C(3)H₂), 28.3 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3340 cm^{-1} (m, br), 3289 (m), 2979 (w), 2956 (w), 1756 (s), 1736 (s), 1680 (s), 1525 (m), 1487 (m), 1437 (m), 1370 (m), 1319 (m), 1297 (m), 1268 (s), 1254 (s), 1223 (s), 1198 (m), 1160 (s), 1055 (m), 1030 (m), 993 (m), 955 (m), 921 (w), 888 (w), 863 (m), 839 (m), 802 (m), 773 (m), 690 (m), 644 (m), 580 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 262 nm (2.89). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{INO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 526.03332, gef. 526.03347.

4.2.8.9 *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-methyl-D-phenylalanin (**381**)

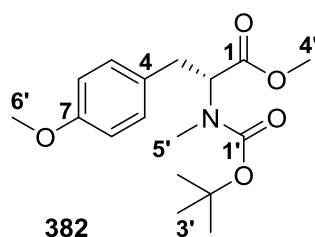
**381**

Aminosäure **381** wurde abweichend zur allgemeinen Vorschrift für die *N*-Methylierung aus 4.2.8.1 ausgehend von Boc-D-Phe-OH (**380**, 1.000 g, 3.769 mmol, 1.0 Äq.) mit Natriumhydrid (9.0 Äq.) und Iodmethan (7.0 Äq.) in THF (15 mL) synthetisiert, wobei zunächst 5.0 Äq. NaH und 3.0 Äq. Iodmethan eingesetzt wurden und nach 24 h bzw. 48 h jeweils weitere 2.0 Äq. der beiden Reagenzien zugegeben wurden.

20 h nach der letzten Zugabe wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (15 mL) beendet und vor der Extraktion der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von HCl (2 M aq.) auf 2 eingestellt. Nach Standard-Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)] wurde Aminosäure **381** (1.053 g, 3.769 mmol, quant.) als gelbes, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1:1 in CDCl₃).

DC [CHCl₃/MeOH (10:1)]: R_f = 0.61. $[\alpha]_D^{21} = +55.4$ (c = 2.03, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Rotamer 1): δ = 10.05 (br s, 1H, COOH), 7.31-7.26 (m, 2H, C(6)H), 7.24-7.17 (m, 3H, C(5)H, C(7)H), 4.85-4.78 (m, 1H, C(2)H), 3.33 (dd, J = 15.2 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, C(3)H₂), 3.12 (dd, J = 13.6 Hz, J = 11.8 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.68 (s, 3H, C(4')H₃), 1.39 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Rotamer 1): δ = 176.2 (1C, C(1)), 156.4 (1C, C(1')), 137.2 (1C, C(4)), 128.9 (2C, C(5)H), 128.5 (2C, C(6)H), 126.6 (1C, C(7)H), 80.7 (1C, C(2')), 60.9 (1C, C(2)H), 34.7 (1C, C(3)H₂), 33.1 (1C, C(4')H₃), 28.3 (3C, C(3')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Rotamer 2): δ = 10.05 (br s, 1H, COOH), 7.31-7.26 (m, 2H, C(6)H), 7.24-7.17 (m, 3H, C(5)H, C(7)H), 4.64 (dd, J = 10.3 Hz, J = 3.2 Hz, 1H, C(2)H), 3.30 (dd, J = 14.5 Hz, J = 3.7 Hz, 1H, C(3)H₂), 3.02 (dd, J = 13.6 Hz, J = 11.6 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.76 (s, 3H, C(4')H₃), 1.32 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Rotamer 2): δ = 176.5 (1C, C(1)), 155.0 (1C, C(1')), 137.5 (1C, C(4)), 129.0 (2C, C(5)H), 128.6 (2C, C(6)H), 126.7 (1C, C(7)H), 80.6 (1C, C(2')), 61.4 (1C, C(2)H), 35.3 (1C, C(3)H₂), 32.4 (1C, C(4')H₃), 28.1 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3500-2450 cm⁻¹ (w, br), 3063 (w), 3029 (m), 2976 (m), 2932 (m), 1740 (m), 1693 (m), 1659 (m), 1482 (m), 1452 (m), 1391 (m), 1368 (m), 1327 (m), 1253 (m), 1216 (m), 1142 (s), 1080 (m), 1032 (w), 961 (m), 861 (m), 751 (m), 699 (m), 665 (m), 567 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 nm (2.31), 253 (2.26). **HRESIMS**: ber. für C₁₅H₂₁NO₄Na [M+Na]⁺ 302.13628, gef. 302.13639.

4.2.8.10 Methyl-(*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-(4-methoxyphenyl)propanoat (**382**)

**382**

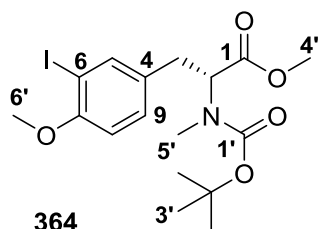
Aminosäure **382** wurde nach den allgemeinen Vorschriften für die Boc-Schützung und *N,O*-Methylierung aus 4.2.8.1 in zwei Stufen ausgehend von D-Tyr-OH (**355**, 1.000 g, 5.519 mmol, 1.0 Äq.) dargestellt. Die Boc-Schützung wurde mit Dioxan/1 M NaOH und Boc₂O (1.65 Äq.) durchgeführt (39 h) und das Rohprodukt nach Aufarbeitung direkt für die Methylierung mit Natriumhydrid (4.0 Äq.)

und Iodmethan (6.0 Äq.) eingesetzt (18 h). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] wurde Aminosäure **382** (1.068 g, 3.303 mmol, 60% über 2 Stufen) als

blassgelbes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.25:1 in CDCl_3).

DC [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.50$. $[\alpha]_D^{27} = +36.7$ ($c = 2.17$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): $\delta = 7.12$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, C(5)*H*), 6.84-6.81 (m, 2H, C(6)*H*), 4.47 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, C(2)*H*), 3.78 (s, 3H, C(6')*H*₃), 3.74 (s, 3H, C(4')*H*₃), 3.21 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.95 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.72 (s, 3H, C(5')*H*₃), 1.35 (s, 9H, C(3')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): $\delta = 171.6$ (1C, C(1)), 158.4 (1C, C(7)), 155.0 (1C, C(1')), 130.0 (2C, C(5)*H*), 129.6 (1C, C(4)), 114.0 (2C, C(6)*H*), 80.2 (1C, C(2')), 61.8 (1C, C(2)*H*), 55.2 (1C, C(6')*H*₃), 52.1 (1C, C(4')*H*₃), 34.6 (1C, C(3)*H*₂), 32.6 (1C, C(5')*H*₃), 28.2 (3C, C(3')*H*₃). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): $\delta = 7.08$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, C(5)*H*), 6.84-6.81 (m, 2H, C(6)*H*), 4.89 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, C(2)*H*), 3.78 (s, 3H, C(6')*H*₃), 3.73 (s, 3H, C(4')*H*₃), 3.25 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.95 (dd, $J = 14.4$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.71 (s, 3H, C(5')*H*₃), 1.38 (s, 9H, C(3')*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Nebenrotamer): $\delta = 172.0$ (1C, C(1)), 158.2 (1C, C(7)), 155.8 (1C, C(1')), 129.9 (2C, C(5)*H*), 129.3 (1C, C(4)), 113.8 (2C, C(6)*H*), 79.9 (1C, C(2')), 59.6 (1C, C(2)*H*), 55.2 (1C, C(6')*H*₃), 52.1 (1C, C(4')*H*₃), 34.1 (1C, C(3)*H*₂), 31.8 (1C, C(5')*H*₃), 28.2 (3C, C(3')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2975$ (m), 2838 (w), 1742 (m), 1692 (s), 1612 (m), 1513 (m), 1438 (m), 1392 (m), 1366 (m), 1328 (m), 1246 (m), 1223 (m), 1142 (s), 1077 (m), 1033 (m), 993 (m), 958 (w), 914 (w), 868 (w), 840 (m), 817 (m), 787 (m), 771 (m), 540 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 283 nm (3.10), 277 (3.17). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 346.16249, gef. 346.16267.

4.2.8.11 Methyl-(*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-3-(3-iod-4-methoxyphenyl)propanoat (**364**)



Die voll geschützte Aminosäure **364** konnte auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt werden.

Weg A: Direkte Methylierung von *N*-Boc-D-3-Iodtyrosin (**358**)

Nach der allgemeinen Vorschrift zur *N*-Methylierung unter 4.2.8.1 wurde Aminosäure **364** ausgehend von *N*-Boc-D-3-Iodtyrosin (**358**, 1.085 g, 2.665 mmol, 1.0 Äq.) mit Natriumhydrid (5.0 Äq.) und Iodmethan (10.0 Äq.) synthetisiert (24 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] lieferte die geschützte Aminosäure **364** (0.980 g, 2.181 mmol, 82%) als blassgelbes Öl.

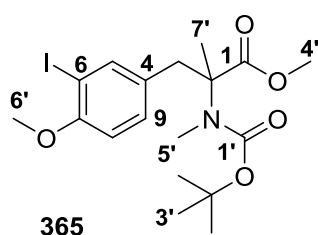
Weg B: Methylierung des Boc-geschützten Methylesters **362a**

Die allgemeine Vorschrift zur *N*-Methylierung unter 4.2.8.1 konnte auch auf den Boc-geschützten Methylester **362a** (0.100 g, 0.237 mmol, 1.0 Äq.) angewendet werden. Mit Natriumhydrid (6.0 Äq.) und Iodmethan (8.0 Äq.) wurde bei 20 h Reaktionszeit nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1)] die voll geschützte Aminosäure **364** (0.097 g, 0.216 mmol, 91%) erhalten.

Im NMR-Spektrum ergab sich in beiden Fällen ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.2:1 in CDCl_3).

DC [PE/TBME (2:1)]: $R_f = 0.28$. $[\alpha]_D^{24} = +49.7$ ($c = 2.87$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 7.62$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(5)H), 7.08 (ap. d, $J = 7.7$ Hz, 1H, C(9)H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)H), 4.53 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, C(2)H), 3.85 (s, 3H, C(6')H₃), 3.75 (s, 3H, C(4')H₃), 3.19 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.95-2.88 (m, 1H, C(3)H₂), 2.73 (s, 3H, C(5')H₃), 1.36 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 171.4$ (1C, C(1)), 157.0 (1C, C(7)), 154.9 (1C, C(1')), 139.7 (1C, C(5)H), 131.8 (1C, C(4)), 130.2 (1C, C(9)H), 110.8 (1C, C(8)H), 86.0 (1C, C(6)), 80.4 (1C, C(2')), 61.3 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(6')H₃), 52.2 (1C, C(4')H₃), 34.1 (1C, C(3)H₂), 32.4 (1C, C(5')H₃), 28.2 (3C, C(3')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 7.59$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C(5)H), 7.17 (ap. d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(9)H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)H), 4.82 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, C(2)H), 3.85 (s, 3H, C(6')H₃), 3.73 (s, 3H, C(4')H₃), 3.21 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.95-2.88 (m, 1H, C(3)H₂), 2.71 (s, 3H, C(5')H₃), 1.40 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 171.7$ (1C, C(1)), 156.9 (1C, C(7)), 155.8 (1C, C(1')), 139.8 (1C, C(5)H), 131.6 (1C, C(4)), 130.0 (1C, C(9)H), 110.8 (1C, C(8)H), 85.7 (1C, C(6)), 80.2 (1C, C(2')), 59.6 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(6')H₃), 52.2 (1C, C(4')H₃), 33.6 (1C, C(3)H₂), 32.1 (1C, C(5')H₃), 28.3 (3C, C(3')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 2928$ cm⁻¹ (m), 2852 (w), 1741 (m), 1691 (m), 1599 (w), 1490 (m), 1438 (m), 1392 (m), 1366 (m), 1325 (m), 1280 (m), 1252 (m), 1223 (m), 1144 (m), 1047 (m), 1015 (m), 959 (w), 864 (m), 808 (m), 791 (m), 771 (m), 663 (m), 557 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.42), 283 (3.43), 231 (3.99). **HRESIMS**: ber. für C₁₇H₂₄INO₅Na [M+Na]⁺ 472.05914, gef. 472.05989.

Wurde bei Weg B ein großer Überschuss der Reagenzien eingesetzt (je 10.0 Äq. Natriumhydrid und Iodmethan), wurde ausgehend von Methylester **362a** (0.200 g, 0.491 mmol, 1.0 Äq.) die α -Methylaminosäure **365** (0.100 g, 0.216 mmol, 44%) nach 18 h Reaktionszeit als einziges Produkt in Form eines farblosen Öls isoliert. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.4:1 in CDCl_3).

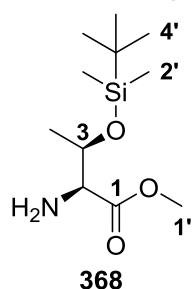


365

DC [PE/TBME (2:1)]: $R_f = 0.33$. $[\alpha]_D^{22} = -4.0$ ($c = 1.21$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 7.55$ -7.50 (m, 1H, C(5)*H*), 7.08-6.99 (m, 1H, C(9)*H*), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)*H*), 3.86 (s, 3H, C(6')*H*₃), 3.72 (s, 3H, C(4')*H*₃), 3.65-3.43 (m, 1H, C(3)*H*₂), 2.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.54-2.39 (m, 3H, C(5')*H*₃), 1.50 (br s, 9H, C(3')*H*₃), 1.36 (s, 3H, C(7')*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 175.3$ (1C, C(1)), 157.0 (1C, C(7)), 155.3 (1C, C(1')), 141.4 (1C, C(5)*H*), 131.6 (1C, C(9)*H*), 131.2 (1C, C(4)), 110.5 (1C, C(8)*H*), 85.5 (1C, C(6)), 80.2 (1C, C(2')), 63.0 (1C, C(2)), 56.3 (1C, C(6')*H*₃), 52.2 (1C, C(4')*H*₃), 39.1 (1C, C(3)*H*₂), 31.0 (1C, C(5')*H*₃), 28.4 (3C, C(3')*H*₃), 22.0 (1C, C(7')*H*₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 7.55$ -7.50 (m, 1H, C(5)*H*), 7.08-6.99 (m, 1H, C(9)*H*), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)*H*), 3.86 (s, 3H, C(6')*H*₃), 3.72 (s, 3H, C(4')*H*₃), 3.65-3.43 (m, 1H, C(3)*H*₂), 2.83 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.54-2.39 (m, 3H, C(5')*H*₃), 1.50 (br s, 9H, C(3')*H*₃), 1.36 (s, 3H, C(7')*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 175.3$ (1C, C(1)), 157.0 (1C, C(7)), 154.9 (1C, C(1')), 141.4 (1C, C(5)*H*), 131.6 (1C, C(9)*H*), 130.8 (1C, C(4)), 110.5 (1C, C(8)*H*), 85.5 (1C, C(6)), 81.1 (1C, C(2')), 63.0 (1C, C(2)), 56.3 (1C, C(6')*H*₃), 52.2 (1C, C(4')*H*₃), 40.4 (1C,

C(3)H₂), 31.0 (1C, C(5')H₃), 28.4 (3C, C(3')H₃), 22.7 (1C, C(7')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2976 cm⁻¹ (m), 2948 (m), 2840 (w), 1740 (m), 1685 (s), 1598 (w), 1490 (m), 1459 (m), 1439 (m), 1366 (s), 1319 (m), 1278 (m), 1250 (s), 1142 (s), 1101 (m), 1071 (m), 1047 (m), 1016 (m), 990 (m), 928 (w), 867 (m), 815 (m), 772 (m), 757 (m), 721 (m), 663 (m), 629 (w), 589 (m), 561 (m), 541 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.42), 283 (3.43), 232 (4.03). **HRESIMS**: ber. für C₁₈H₂₆INO₅Na [M+Na]⁺ 486.07479, gef. 486.07443.

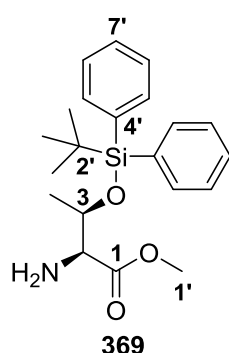
4.2.8.12 O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-L-threoninmethylester (**368**)



L-Thr-OMe · HCl (**367**, 1.458 g, 8.596 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DCM (50 mL) gelöst. Imidazol (1.170 g, 17.192 mmol, 2.0 Äq.), TBSCl (1.425 g, 9.456 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (0.011 g, 0.086 mmol, 1 mol%) wurden zugegeben und das Gemisch für 19 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde über eine Pore-4 Fritte abfiltriert und der Filterkuchen mit DCM (3x 20 mL) gewaschen. Die organische Lösung wurde mit NaHCO₃-Lsg. (5% aq.) und H₂O (je 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. (OTBS)-L-Thr-OMe (**368**, 1.674 g, 6.766 mmol, 79%) wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbliches Öl erhalten.

DC [EA (100%)]: R_f = 0.36. $[\alpha]_D^{21}$ = -20.6 (c = 2.08, CHCl₃). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.29 (qd, J = 6.3 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, C(3)H), 3.70 (s, 3H, C(1')H₃), 3.27 (d, J = 2.7 Hz, 1H, C(2)H), 1.56 (br s, 2H, NH₂), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H, C(4)H₃), 0.84 (s, 9H, C(4')H₃), 0.04 (s, 3H, C(2')H₃), -0.02 (s, 3H, C(2')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 174.9 (1C, C(1)), 69.5 (1C, C(3)H), 60.8 (1C, C(2)H), 51.9 (1C, C(1')H₃), 25.6 (3C, C(4')H₃), 20.9 (1C, C(4)H₃), 17.9 (1C, C(3')), -4.4 (1C, C(2')), -5.3 (1C, C(2')). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954 cm⁻¹ (m), 2931 (m), 2890 (w), 2857 (m), 1745 (m), 1469 (m), 1437 (w), 1375 (w), 1362 (w), 1253 (m), 1158 (m), 1075 (m), 1040 (m), 1003 (m), 967 (m), 886 (m), 834 (s), 807 (m), 772 (s), 738 (m), 667 (m), 560 (w), 544 (w). **UV** (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₁H₂₅NO₃SiNa [M+Na]⁺ 270.14959, gef. 270.14966.

4.2.8.13 O-(*tert*-Butyldiphenylsilyl)-L-threoninmethylester (**369**)

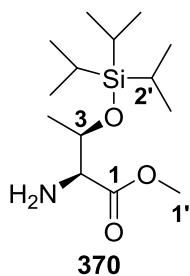


L-Thr-OMe · HCl (**367**, 2.281 g, 13.448 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DCM (30 mL) gelöst. Imidazol (1.831 g, 26.897 mmol, 2.0 Äq.) und TBDPSCI (3.881 g, 14.121 mmol, 1.05 Äq.) wurden zugegeben und das Gemisch für 17 h bei RT gerührt. DCM (70 mL) wurde zugegeben und die organische Lösung mit NaHCO₃-Lsg. (5% aq.) und H₂O (je 40 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (1:1) → EA (100%)] wurde (OTBDPS)-L-Thr-OMe (**369**, 3.358 g, 9.047 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (1:1)]: R_f = 0.27. $[\alpha]_D^{20}$ = +73.0 (c = 0.74, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68-7.62 (m, 4H, C(5')H), 7.45-7.35 (m, 6H, C(6')H, C(7')H), 4.34 (qd, J = 6.3 Hz, J = 2.6 Hz, 1H, C(3)H), 3.61 (s, 3H, C(1')H₃), 3.28 (d, J = 2.5 Hz, 1H, C(2)H), 1.65 (br s, 2H, NH₂), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H, C(4)H₃), 1.02 (s, 9H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃):

δ = 175.0 (1C, C(1)), 135.9 (2C, C(5')H), 135.9 (2C, C(5')H), 134.2 (1C, C(4')), 133.4 (1C, C(4')), 129.8 (1C, C(7')H), 129.7 (1C, C(7')H), 127.6 (2C, C(6')H), 127.5 (2C, C(6')H), 70.9 (1C, C(3)H), 60.6 (1C, C(2)H), 51.9 (1C, C(1')H₃), 26.8 (3C, C(3')H₃), 20.6 (1C, C(4)H₃), 19.3 (1C, C(2')). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071 cm⁻¹ (w), 2953 (m), 2932 (m), 2893 (w), 2858 (m), 1740 (m), 1589 (w), 1472 (m), 1428 (m), 1375 (w), 1295 (w), 1229 (w), 1157 (m), 1108 (m), 1073 (m), 1039 (m), 997 (m), 965 (m), 925 (w), 883 (w), 821 (m), 738 (m), 701 (s), 610 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 271 nm (2.71), 265 (2.85), 260 (2.80). **HRESIMS**: ber. für C₂₁H₂₉NO₃SiNa [M+Na]⁺ 394.18089, gef. 394.18102.

4.2.8.14 O-(Triisopropylsilyl)-L-threoninmethylester (370)

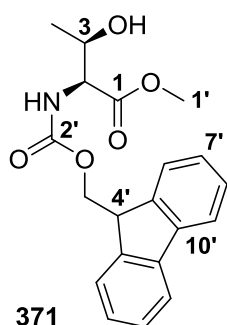


L-Thr-OMe · HCl (**367**, 1.194 g, 7.040 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeCN (20 mL) gelöst. Nach Kühlen auf 0 °C wurden DBU (4.74 mL, 31.679 mmol, 4.5 Äq.) und TIPSCI (1.81 mL, 8.448 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und das Gemisch für 20 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (30 mL) beendet und die wässrige Phase mit DCM (3x 100 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, EA (100%)] lieferte (OTIPS)-L-Thr-OMe (**370**, 0.840 g, 2.902 mmol, 41%) als blassgelbes Öl.

DC [EA (100%)]: R_f = 0.52. $[\alpha]_D^{27}$ = +0.5 (c = 0.84, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.49 (qd, J = 6.3 Hz, J = 2.7 Hz, 1H, C(3)H), 3.72 (s, 3H, C(1')H₃), 3.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H, C(2)H), 1.63 (br s, 2H, NH₂), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H, C(4)H₃), 1.04 (s, 21H, C(2')H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 175.0 (1C, C(1)), 69.9 (1C, C(3)H), 60.9 (1C, C(2)H), 51.8 (1C, C(1')H₃), 21.1 (1C, C(4)H₃), 18.0 (3C, C(3')H₃), 18.0 (3C, C(3')H₃), 12.6 (1C, C(2')H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3392 cm⁻¹ (w), 2944 (m), 2894 (m), 2867 (m), 1744 (m), 1601 (w), 1464 (m), 1438 (m), 1375 (w), 1290 (w), 1228 (m), 1159 (m), 1086 (m), 1068 (m), 1040 (m), 997 (m), 964 (m), 921 (m), 881 (m), 842 (m), 734 (m), 675 (m), 653 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₄H₃₁NO₃SiNa [M+Na]⁺ 312.19654, gef. 312.19700.

4.2.8.15 Fmoc-L-Threoninmethylester (371)



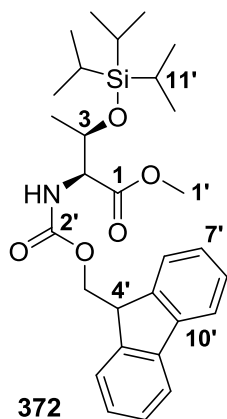
L-Thr-OMe · HCl (**367**, 1.116 g, 6.580 mmol, 1.0 Äq.) und Natriumcarbonat (1.743 g, 16.450 mmol, 2.5 Äq.) wurden bei RT in Dioxan (8 mL) und H₂O (20 mL) gelöst. Dann wurde eine Lösung aus Fmoc-OSu (2.331 g, 6.909 mmol, 1.05 Äq.) in Dioxan (20 mL) über 30 min zugetropft und das Gemisch für 23 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (30 mL) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 75 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH₄Cl-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Fmoc-L-Thr-OMe (**371**, 2.050 g, 5.768 mmol, 88%) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 124-125 °C. **DC** [PE/EA (1:1)]: R_f = 0.48. $[\alpha]_D^{22}$ = -14.7 (c = 1.82, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78-7.75 (m, 2H, C(9')H), 7.61 (dd, J = 6.8 Hz, J = 5.1 Hz, 2H, C(6')H),

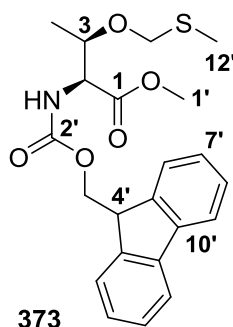
7.42-7.38 (m, 2H, C(8')H), 7.31 (tt, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, C(7')H), 5.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 4.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, C(3')H₂), 4.39-4.32 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 4.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, C(4')H), 3.78 (s, 3H, C(1')H₃), 2.10 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, OH), 1.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, C(4)H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.6$ (1C, C(1)), 156.7 (1C, C(2')), 143.8 (1C, C(5')), 143.7 (1C, C(5')), 141.3 (2C, C(10')), 127.7 (2C, C(8')H), 127.1 (2C, C(7')H), 125.1 (2C, C(6')H), 120.0 (2C, C(9')H), 68.0 (1C, C(3)H), 67.2 (1C, C(3')H₂), 59.0 (1C, C(2)H), 52.6 (1C, C(1')H₃), 47.2 (1C, C(4')H), 19.8 (1C, C(4)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3435$ cm⁻¹ (m, br), 3368 (w), 3298 (m, br), 3063 (w), 3046 (w), 2984 (w), 2971 (w), 2954 (m), 2892 (w), 1712 (m), 1678 (m), 1536 (m), 1448 (m), 1436 (m), 1374 (m), 1285 (m), 1251 (s), 1173 (m), 1087 (m), 1053 (m), 1017 (m), 993 (m), 937 (m), 861 (m), 759 (m), 740 (m), 700 (m), 664 (m), 620 (m), 589 (m), 562 (m), 533 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 300 nm (3.78), 289 (3.72), 266 (4.29). **HRESIMS**: ber. für C₂₀H₂₁NO₅Na [M+Na]⁺ 378.13119, gef. 378.13128.

4.2.8.16 N-Fmoc-(OTIPS)-L-Threoninmethylester (372)



Fmoc-L-Thr-OMe (**371**, 0.500 g, 1.407 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei 0 °C unter Schlenk-Bedingungen in DCM (15 mL) gelöst. Nach der Zugabe von NEt₃ (586 µL, 4.221 mmol, 3.0 Äq.) und 5 min Rühren wurde TIPSOtF (531 µL, 1.970 mmol, 1.4 Äq.) zugetropft. Nach 21 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) beendet, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (2x 25 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographie [Kieselgel, PE/EA (10:1)] lieferte Aminosäure **372** (0.517 g, 1.010 mmol, 72%) als farblosen Feststoff.

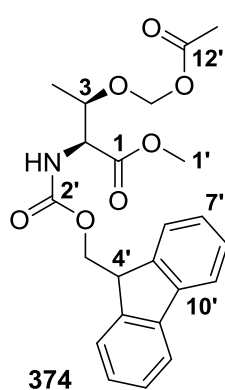
Schmp.: 99-100 °C. **DC** [PE/EA (10:1)]: $R_f = 0.31$. $[\alpha]_D^{22} = +1.4$ ($c = 1.24$, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.77$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, C(9')H), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, C(6')H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, C(6')H), 7.40 (td, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 2H, C(8')H), 7.31 (tt, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H, C(7')H), 5.54 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, NH), 4.65 (qd, $J = 6.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, C(3)H), 4.41 (dd, $J = 19.8$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(3')H₂), 4.38 (dd, $J = 19.8$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(3')H₂), 4.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(4')H), 4.29 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, C(2)H), 3.74 (s, 3H, C(1')H₃), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4)H₃), 1.07 (s, 21H, C(11')H, C(12')H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.4$ (1C, C(1)), 156.6 (1C, C(2')), 144.1 (1C, C(5')), 143.7 (1C, C(5')), 141.3 (1C, C(10')), 141.3 (1C, C(10')), 127.7 (1C, C(8')H), 127.7 (1C, C(8')H), 127.0 (2C, C(7')H), 125.2 (1C, C(6')H), 125.2 (1C, C(6')H), 120.0 (2C, C(9')H), 69.2 (1C, C(3)H), 67.2 (1C, C(3')H₂), 60.0 (1C, C(2)H), 52.3 (1C, C(1')H₃), 47.2 (1C, C(4')H), 21.2 (1C, C(4)H₃), 18.0 (3C, C(12')H₃), 18.0 (3C, C(12')H₃), 12.6 (1C, C(11')H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3277$ cm⁻¹ (w, br), 3068 (w), 2943 (m), 2893 (m), 2864 (m), 1748 (m), 1728 (m), 1700 (m), 1546 (m), 1450 (m), 1378 (m), 1345 (m), 1312 (m), 1249 (m), 1206 (m), 1130 (m), 1087 (m), 1062 (m), 1035 (m), 1001 (m), 958 (m), 930 (w), 883 (m), 758 (m), 736 (m), 673 (m), 649 (m), 592 (w), 567 (m), 538 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 300 nm (3.78), 289 (3.72), 266 (4.28). **HRESIMS**: ber. für C₂₉H₄₁NO₅SiNa [M+Na]⁺ 534.26462, gef. 534.26473.

4.2.8.17 *N*-Fmoc-*O*-((methylthio)methyl)-*L*-Threoninmethylester (**373**)

Aminosäure **371** (100.0 mg, 0.281 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DMSO (520 µL, 7.316 mmol, 26.0 Äq.) gelöst und Ac₂O (346 µL, 3.658 mmol, 13.0 Äq.) sowie HOAc (499 µL, 8.723 mmol, 31.0 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 6 h bei RT gerührt und nach per DC detektiertem vollständigem Umsatz durch langsame Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (1 mL) und festem NaHCO₃ (3 g) beendet. EtOAc und H₂O (je 10 mL) wurden zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EA (2x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (2:1)] lieferte Fmoc-(OMTM)-*L*-Thr-OMe (**373**, 58.8 mg, 0.142 mmol, 50%) als farbloses Öl.

DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.79$. $[\alpha]_D^{25} = -39.6$ ($c = 1.17$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.78$ - 7.76 (m, 2H, C(9')H), 7.64 - 7.61 (m, 2H, C(6')H), 7.41 (td, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 2H, C(8')H), 7.32 (tdd, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.3$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 2H, C(7')H), 5.52 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, NH), 4.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, C(11')H₂), 4.53 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, C(11')H₂), 4.45 - 4.38 (m, 4H, C(2)H, C(3)H, C(3')H₂), 4.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(4')H), 3.77 (s, 3H, C(1')H₃), 2.09 (s, 3H, C(12')H₃), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$ (1C, C(1)), 156.5 (1C, C(2')), 143.7 (1C, C(5')), 143.5 (1C, C(5')), 141.1 (1C, C(10')), 141.1 (1C, C(10')), 127.5 (2C, C(8')H), 126.9 (1C, C(7')H), 126.9 (1C, C(7')H), 125.0 (1C, C(6')H), 124.9 (1C, C(6')H), 119.8 (2C, C(9')H), 72.6 (1C, C(11')H₂), 71.6 (1C, C(3)H), 67.0 (1C, C(3')H₂), 58.3 (1C, C(2)H), 52.3 (1C, C(1')H₃), 46.9 (1C, C(4')H), 15.7 (1C, C(4)H₃), 13.6 (1C, C(12')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3334$ cm⁻¹ (w, br), 3040 (w), 2982 (w), 2951 (w), 2888 (w), 1717 (s), 1511 (m), 1446 (m), 1380 (w), 1321 (m), 1252 (m), 1209 (m), 1173 (m), 1041 (s), 991 (m), 904 (w), 760 (m), 737 (s), 683 (m), 620 (w), 535 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 300 nm (3.74), 289 (3.71), 267 (4.25). **HRESIMS**: ber. für C₂₂H₂₅NO₅Na [M+Na]⁺ 438.13456, gef. 438.13505.

Als Nebenprodukt wurde Verbindung **374** (18.9 mg, 0.044 mmol, 16%, farbloses Öl) erhalten.



DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.49$. $[\alpha]_D^{25} = -12.6$ ($c = 2.04$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.77$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, C(9')H), 7.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, C(6')H), 7.43 - 7.38 (m, 2H, C(8')H), 7.35 - 7.30 (m, 2H, C(7')H), 5.49 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, NH), 5.22 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H, C(11')H₂), 5.21 (d, $J = 20.4$ Hz, 1H, C(11')H₂), 4.46 - 4.36 (m, 4H, C(2)H, C(3)H, C(3')H₂), 4.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, C(4')H), 3.77 (s, 3H, C(1')H₃), 2.09 (s, 3H, C(13')H₃), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C(4)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.9$ (1C, C(1)), 170.9 (1C, C(12')), 156.7 (1C, C(2')), 143.9 (1C, C(5')), 143.7 (1C, C(5')), 141.3 (2C, C(10')), 127.7 (2C, C(8')H), 127.1 (2C, C(7')H), 125.1 (1C, C(6')H), 125.1 (1C, C(6')H), 120.0 (2C, C(9')H), 86.9 (1C, C(11')H₂), 75.2 (1C, C(3)H), 67.3 (1C, C(3')H₂), 58.6 (1C, C(2)H), 52.6 (1C, C(1')H₃), 47.2 (1C, C(4')H), 21.0 (1C, C(13')H₃), 17.0 (1C, C(4)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3345$ cm⁻¹ (w, br), 2984 (w), 2953 (w), 1716 (m), 1514 (m), 1446 (m), 1367 (w), 1321 (m), 1276 (m), 1218 (m), 1162 (m), 1091 (m), 1058 (m), 1009 (m), 945 (m), 758 (m), 738 (s), 618 (w), 597 (w), 538

(w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 300 nm (3.68), 267 (4.22). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 450.15232, gef. 450.15280.

4.2.9 Synthesen der Tripeptide aus Kapitel 3.5.2

4.2.9.1 Generelle Arbeitsvorschriften zur Peptidsynthese

a) Entschützung von Boc-Schutzgruppen mit TFA

Die Boc-geschützten Aminosäuren oder Peptide (1.0 Äq.) wurden bei 0 °C mit TFA in DCM (1:5 Volumenanteil, 15-30 mL/mmol) für die angegebene Reaktionszeit umgesetzt. Dann wurden TFA und DCM im Vakuum entfernt und der Rückstand noch mit DCM (3x 10 mL/mmol) azeotropiert, um überschüssiges TFA zu entfernen. Nach Trocknung im Hochvakuum wurden die Boc-entschützten Aminosäuren ohne weitere Aufreinigung in der Kupplung umgesetzt.

b) Verseifung von Methylestern mit Lithiumhydroxid-Monohydrat

Die Methylester wurden bei RT in einem Gemisch aus THF, MeOH und H_2O (3:1:1) oder MeOH und H_2O (3:1) gelöst und $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.0-10.0 Äq.) zugegeben. Nach Rühren bei RT für die angegebene Reaktionszeit wurde der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von HCl (2 M aq.) auf ungefähr 2 eingestellt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x 75 mL/mmol). Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL/mmol) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die so erhaltenen Carbonsäure wurden in der Regel ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

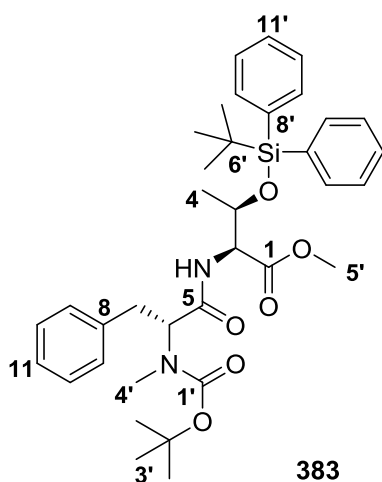
c) Peptidkupplung mit EDCI und HOBt

Die Aminokomponente (1.3-1.4 Äq.) und die Carbonsäurekomponente (1.0 Äq.) wurden bei RT in DMF (10-20 mL/mmol) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. HOBt (2.5 Äq.) und EDCI \cdot HCl (2.5 Äq.) wurden zugegeben, das Gemisch auf RT gebracht und für die angegebene Reaktionszeit gerührt. Dann wurden H_2O und EtOAc (je 50 mL/mmol) hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (2x 30 mL/mmol) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH_4Cl -Lsg. (3x 20 mL/mmol) und ges. NaCl-Lsg. (20 mL/mmol) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung lieferte die Peptide.

d) Peptidkupplung mit HATU und HOAt

Die Aminokomponente (1.0 Äq.) wurde bei RT in *N*-Methyl-2-pyrrolidon (10 mL/mmol) und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. HOAt (1.2-3.0 Äq.), HATU (1.2-3.0 Äq.), die Carbonsäurekomponente (Boc-L-Ala-OH, 2.0-3.0 Äq.) und DIPEA (5.0-6.0 Äq.) wurden nacheinander hinzugefügt und das Gemisch für die angegebene Reaktionszeit bei RT umgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H_2O (10 mL/mmol) beendet. Nach 5 min Rühren wurden H_2O und EA (je 50 mL/mmol) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EA (2x 30 mL/mmol) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH_4Cl -Lsg. (3x 20 mL/mmol) und ges. NaCl-Lsg. (20 mL/mmol) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung lieferte die Peptide.

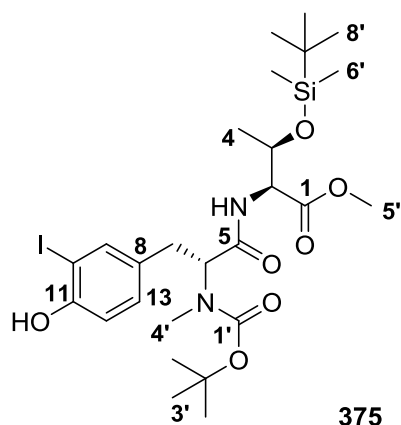
4.2.9.2 *N*-(*N*-Boc-*N*-methyl-D-phenylalanyl)-*O*-(TBDPS)-L-threoninmethylester (383)



Dipeptid **383** wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung synthetisiert. Als Carbonsäure-Komponente wurde Phenylalaninderivat **381** (0.200 g, 0.716 mmol, 1.0 Äq.) und als Aminkomponente das TBDPS-geschützte Threonin **369** (0.372 g, 1.002 mmol, 1.4 Äq.) verwendet (24 h). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] wurde Dipeptid **383** (0.204 g, 0.322 mmol, 45%) als farbloses Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.5:1 in CDCl₃).

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.92$. $[\alpha]_D^{21} = +28.5$ ($c = 2.20$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 7.61$ -7.56 (m, 4H, C(9')H), 7.45-7.41 (m, 2H, C(11')H), 7.39-7.36 (m, 4H, C(10')H), 7.30-7.25 (m, 4H, C(9)H, C(10)H), 7.23-7.18 (m, 1H, C(11)H), 6.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH), 5.29 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, C(6)H), 4.50-4.44 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.60 (s, 3H, C(5')H₃), 3.46 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, C(7)H₂), 2.97-2.90 (m, 1H, C(7)H₂), 2.86 (s, 3H, C(4')H₃), 1.32 (s, 9H, C(3')H₃), 0.99 (s, 9H, C(7')H₃), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 171.5$ (1C, C(5)), 170.9 (1C, C(1)), 156.5 (1C, C(1')), 137.7 (1C, C(8)), 135.8 (4C, C(9')H), 133.6 (1C, C(8')), 132.6 (1C, C(8')), 130.0 (1C, C(11')H), 129.8 (1C, C(11')H), 129.0 (2C, C(9)H), 128.3 (2C, C(10)H), 127.6 (4C, C(10')H), 126.3 (1C, C(11)H), 80.3 (1C, C(2')), 69.7 (1C, C(3)H), 59.1 (1C, C(6)H), 57.8 (1C, C(2)H), 52.2 (1C, C(5')H₃), 33.8 (1C, C(7)H₂), 30.5 (1C, C(4')H₃), 28.2 (3C, C(3')H₃), 26.8 (3C, C(7')H₃), 20.8 (1C, C(4)H₃), 19.2 (1C, C(6')). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 7.61$ -7.56 (m, 4H, C(9')H), 7.45-7.41 (m, 2H, C(11')H), 7.39-7.36 (m, 4H, C(10')H), 7.30-7.25 (m, 2H, C(10)H), 7.23-7.18 (m, 3H, C(9)H, C(11)H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, NH), 5.01 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, C(6)H), 4.50-4.44 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.60 (s, 3H, C(5')H₃), 3.49-3.46 (m, 1H, C(7)H₂), 2.97-2.90 (m, 1H, C(7)H₂), 2.95 (s, 3H, C(4')H₃), 1.27 (s, 9H, C(3')H₃), 1.00-0.98 (m, 3H, C(4)H₃), 0.99 (s, 9H, C(7')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 171.1$ (1C, C(5)), 170.7 (1C, C(1)), 155.1 (1C, C(1')), 138.1 (1C, C(8)), 135.8 (4C, C(9')H), 133.6 (1C, C(8')), 132.5 (1C, C(8')), 130.0 (1C, C(11')H), 129.8 (1C, C(11')H), 129.0 (2C, C(9)H), 128.6 (2C, C(10)H), 127.7 (4C, C(10')H), 126.6 (1C, C(11)H), 80.4 (1C, C(2')), 69.7 (1C, C(3)H), 61.5 (1C, C(6)H), 57.8 (1C, C(2)H), 52.3 (1C, C(5')H₃), 33.9 (1C, C(7)H₂), 30.2 (1C, C(4')H₃), 28.0 (3C, C(3')H₃), 26.8 (3C, C(7')H₃), 20.9 (1C, C(4)H₃), 19.2 (1C, C(6')). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3434$ cm⁻¹ (w), 3070 (w), 2956 (m), 2933 (m), 2859 (w), 1750 (m), 1687 (m), 1500 (m), 1452 (m), 1429 (m), 1386 (m), 1367 (m), 1316 (m), 1254 (w), 1159 (m), 1130 (m), 1108 (m), 1032 (m), 998 (m), 960 (m), 861 (w), 822 (m), 741 (m), 701 (s), 613 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 271 nm (2.75), 265 (2.94), 259 (2.91). **HRESIMS**: ber. für C₃₆H₄₈N₂O₆SiNa [M+Na]⁺ 655.31738, gef. 655.31780.

4.2.9.3 *N*-((*R*)-2-((Boc)(methyl)amino)-3-(4-hydroxy-3-iodophenyl)propanoyl)-*O*-(TBS)-*L*-threoninmethylester (**375**)



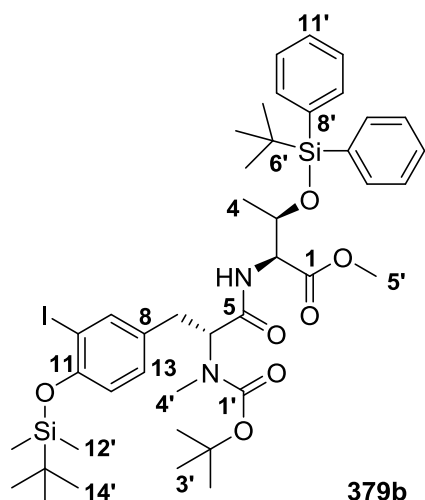
Dipeptid **375** wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung synthetisiert. Als Carbonsäure-Komponente wurde Iodtyrosinderivat **361** (0.167 g, 0.396 mmol, 1.0 Äq.) und als Aminkomponente das TBS-geschützte Threonin **368** (0.137 g, 0.555 mmol, 1.4 Äq.) verwendet (5 h). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] wurde Dipeptid **375** (0.185 g, 0.284 mmol, 72%) als farbloser Schaum erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.2:1 in CDCl₃).

Schmp.: 55-56 °C. **DC** [EA (100%)]: $R_f = 0.89$. $[\alpha]_D^{21} = +40.6$ ($c = 0.82$, CHCl₃).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 7.51$ (s, 1H, C(9)H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, C(13)H), 6.89-6.87 (m, 1H, C(12)H), 6.78 (d, $J = 9.3$ Hz, NH), 5.35 (br s, 1H, OH), 5.10 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(6)H), 4.50-4.45 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.71 (s, 3H, C(5')H₃), 3.38-3.29 (m, 1H, C(7)H₂), 2.87-2.71 (m, 1H, C(7)H₂), 2.79 (s, 3H, C(4')H₃), 1.39 (s, 9H, C(3')H₃), 1.13 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, C(4)H₃), 0.83 (s, 9H, C(8')H₃), 0.03 (s, 3H, C(6')H₃), -0.03 (s, 3H, C(6')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 171.2$ (1C, C(5)), 170.9 (1C, C(1)), 156.5 (1C, C(1')), 153.4 (1C, C(11)), 138.3 (1C, C(9)H), 131.8 (1C, C(8)), 130.9 (1C, C(13)H), 114.8 (1C, C(12)H), 85.3 (1C, C(10)), 80.5 (1C, C(2')), 68.4 (1C, C(3)H), 58.9 (1C, C(6)H), 57.9 (1C, C(2)H), 52.2 (1C, C(5')H₃), 32.4 (1C, C(7)H₂), 30.5 (1C, C(4')H₃), 28.2 (3C, C(3')H₃), 25.6 (3C, C(8')H₃), 21.0 (1C, C(4)H₃), 17.8 (1C, C(7')), -4.4 (1C, C(6')H₃), -5.5 (1C, C(6')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 7.51$ (s, 1H, C(9)H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, C(13)H), 6.89-6.87 (m, 1H, C(12)H), 6.63 (d, $J = 8.9$ Hz, NH), 5.46 (br s, 1H, OH), 4.91 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H, C(6)H), 4.50-4.45 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.73 (s, 3H, C(5')H₃), 3.38-3.29 (m, 1H, C(7)H₂), 2.87-2.71 (m, 1H, C(7)H₂), 2.86 (s, 3H, C(4')H₃), 1.32 (s, 9H, C(3')H₃), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(4)H₃), 0.82 (s, 9H, C(8')H₃), 0.03 (s, 3H, C(6')H₃), -0.03 (s, 3H, C(6')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 170.8$ (1C, C(5)), 170.8 (1C, C(1)), 155.0 (1C, C(1')), 153.7 (1C, C(11)), 138.2 (1C, C(9)H), 132.1 (1C, C(8)), 130.8 (1C, C(13)H), 114.9 (1C, C(12)H), 85.6 (1C, C(10)), 80.7 (1C, C(2')), 68.4 (1C, C(3)H), 61.1 (1C, C(6)H), 57.9 (1C, C(2)H), 52.4 (1C, C(5')H₃), 32.4 (1C, C(7)H₂), 29.9 (1C, C(4')H₃), 28.1 (3C, C(3')H₃), 25.5 (3C, C(8')H₃), 21.0 (1C, C(4)H₃), 17.8 (1C, C(7')), -4.5 (1C, C(6')H₃), -5.4 (1C, C(6')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3423$ cm⁻¹ (w), 3308 (w, br), 2954 (m), 2931 (m), 2857 (w), 1750 (m), 1668 (m), 1604 (w), 1506 (m), 1448 (w), 1414 (w), 1389 (m), 1366 (m), 1319 (m), 1253 (m), 1209 (m), 1129 (m), 1093 (m), 1035 (m), 962 (m), 939 (m), 828 (m), 809 (m), 776 (m), 664 (m), 567 (w), 542 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 289 nm (3.27), 283 (3.32). **HRESIMS**: ber. für C₂₆H₄₃IN₂O₇SiNa [M+Na]⁺ 673.17764, gef. 673.17790.

4.2.9.4 *N*-((*R*)-2-((Boc)(methyl)amino)-3-(4-((TBS)oxy)-3-iodophenyl)propanoyl)-*O*-(TBS)-*L*-threoninmethylester (**379b**)

a) Silylschätzung des Iodtyrosins **361**



Iodtyrosin **361** (0.100 g, 0.237 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in DMF (3 mL gelöst). Nach der Zugabe von Imidazol (0.048 g, 0.712 mmol, 3.0 Äq.) und TBSCl (0.079 g, 0.522 mmol, 2.2 Äq.) wurde das Gemisch für 72 h bei RT gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von H₂O (20 mL) beendet. Nach 30 min Rühren wurde die wässrige Phase mit TBME (3x 25 mL) extrahiert, die VOP mit 1 M HCl, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das entstandene, an Phenol und Carbonsäure silylierte Produkt wurde bei RT in THF (1 mL) gelöst und K₂CO₃ (0.098 g, 0.711 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben. Nach 2 h Rühren wurde der pH-Wert der

Lösung durch Zugabe von 1 N HCl auf 3 eingestellt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das an der Carbonsäure desilylierte Rohprodukt **378** direkt weiter umgesetzt. Auf der DC war auch etwas voll desilyliertes Edukt **361** zu sehen.

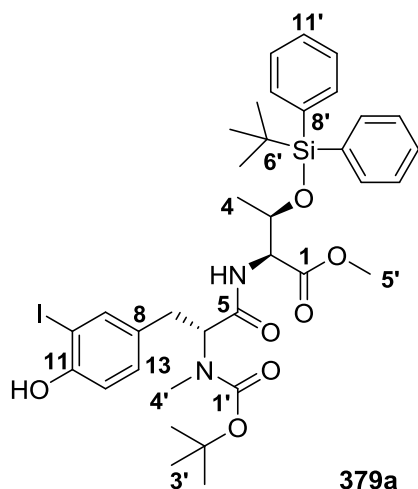
b) Kupplung mit TBDPS-geschütztem Threoninmethylester

Das rohe, teilweise TBS-geschützte Iodtyrosin **378** wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung mit Threonin **369** (0.123 g, 0.332 mmol, 1.4 Äq.) umgesetzt (24 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (5:1 → 2:1)] lieferte Dipeptid **379b** (0.009 g, 0.010 mmol, 4% über 3 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.5:1 in CDCl₃).

DC [PE/EA (2:1)]: R_f = 0.86. $[\alpha]_D^{22} = +20.6$ (c = 0.53, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 7.64-7.62 (m, 1H, C(9)H), 7.60-7.36 (m, 10H, C(9')H, C(10')H, C(11')H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, C(13)H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, NH), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, C(12)H), 5.18 (dd, J = 9.8 Hz, J = 5.7 Hz, 1H, C(6)H), 4.48-4.45 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.60 (s, 3H, C(5')H₃), 3.34 (dd, J = 15.0 Hz, J = 5.4 Hz, 1H, C(7)H₂), 2.86-2.78 (m, 1H, C(7)H₂), 2.84 (s, 3H, C(4')H₃), 1.37 (s, 9H, C(3')H₃), 1.05 (s, 9H, C(14')H₃), 1.03-0.98 (m, 3H, C(4)H₃), 1.00 (s, 9H, C(7')H₃), 0.25 (s, 3H, C(12')H₃), 0.24 (s, 3H, C(12')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): δ = 171.3 (1C, C(5)), 170.9 (1C, C(1)), 156.6 (1C, C(1')), 153.7 (1C, C(11)), 139.7 (1C, C(9)H), 135.8 (4C, C(9')H), 133.6 (1C, C(8')), 132.6 (1C, C(8')), 132.4 (1C, C(8)), 130.0 (1C, C(11')H), 129.9 (1C, C(13)H), 129.8 (1C, C(11')H), 127.6 (4C, C(10')H), 118.2 (1C, C(12)H), 90.2 (1C, C(10)), 80.5 (1C, C(2')), 69.7 (1C, C(3)H), 59.1 (1C, C(6)H), 57.8 (1C, C(2)H), 52.2 (1C, C(5')H₃), 32.4 (1C, C(7)H₂), 30.6 (1C, C(4')H₃), 28.3 (3C, C(3')H₃), 26.8 (3C, C(7')H₃), 25.9 (3C, C(14')H₃), 20.8 (1C, C(4)H₃), 19.2 (1C, C(6')), 18.3 (1C, C(13')), -4.1 (1C, C(12')H₃), -4.4 (1C, C(12')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): δ = 7.64-7.62 (m, 1H, C(9)H), 7.60-7.36 (m, 10H, C(9')H, C(10')H, C(11')H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, C(13)H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz,

NH), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, C(12)H), 4.97 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, C(6)H), 4.48-4.45 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.60 (s, 3H, C(5')H₃), 3.37 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H, C(7)H₂), 2.92 (s, 3H, C(4')H₃), 2.86-2.78 (m, 1H, C(7)H₂), 1.33 (s, 9H, C(3')H₃), 1.05 (s, 9H, C(14')H₃), 1.03-0.98 (m, 3H, C(4)H₃), 1.00 (s, 9H, C(7')H₃), 0.25 (s, 3H, C(12')H₃), 0.24 (s, 3H, C(12')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 171.0$ (1C, C(5)), 170.7 (1C, C(1)), 155.1 (1C, C(1')), 153.9 (1C, C(11)), 139.6 (1C, C(9)H), 135.8 (4C, C(9')H), 133.6 (1C, C(8')), 132.6 (1C, C(8')), 132.2 (1C, C(8)), 130.0 (1C, C(11')H), 129.9 (1C, C(13)H), 129.8 (1C, C(11')H), 127.7 (4C, C(10')H), 118.1 (1C, C(12)H), 90.7 (1C, C(10)), 80.7 (1C, C(2')), 69.7 (1C, C(3)H), 61.3 (1C, C(6)H), 57.8 (1C, C(2)H), 52.3 (1C, C(5')H₃), 32.5 (1C, C(7)H₂), 30.1 (1C, C(4')H₃), 28.1 (3C, C(3')H₃), 26.8 (3C, C(7')H₃), 25.9 (3C, C(14')H₃), 21.0 (1C, C(4)H₃), 19.2 (1C, C(6')), 18.3 (1C, C(13')), -4.1 (1C, C(12')H₃), -4.1 (1C, C(12')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3434$ cm⁻¹ (w), 3072 (w), 3049 (w), 2956 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1751 (m), 1688 (m), 1595 (w), 1487 (m), 1430 (m), 1388 (m), 1366 (m), 1316 (m), 1285 (m), 1256 (m), 1162 (m), 1129 (m), 1108 (m), 1093 (m), 1036 (m), 961 (m), 919 (m), 841 (m), 820 (m), 805 (m), 781 (m), 740 (m), 702 (m), 641 (w), 612 (m), 540 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 282 nm (3.35), 272 (3.32), 266 (3.29). **HRESIMS**: ber. für C₄₂H₆₁N₂O₇Si₂Na [M+Na]⁺ 911.29542, gef. 911.29663.

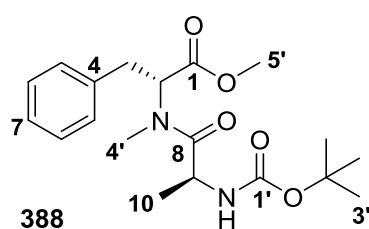
Außerdem konnte das am Phenol ungeschützte Dipeptid **379a** (0.021 g, 0.027 mmol, 11% über 3 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl isoliert werden. Im NMR-Spektrum ergab sich ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Rotameren (Verhältnis ~1.65:1 in CDCl₃).



DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.55$. $[\alpha]_D^{22} = +25.1$ ($c = 1.77$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 7.62$ -7.54 (m, 4H, C(9')H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(9)H), 7.46-7.36 (m, 6H, C(10')H, C(11')H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, C(13)H), 7.00 (d, $J = 9.5$ Hz, NH), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, C(12)H), 5.52 (br s, 1H, OH), 5.18 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(6)H), 4.49-4.43 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.60 (s, 3H, C(5')H₃), 3.34 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, C(7)H₂), 2.90-2.80 (m, 1H, C(7)H₂), 2.85 (s, 3H, C(4')H₃), 1.37 (s, 9H, C(3')H₃), 1.05-0.97 (m, 3H, C(4)H₃), 1.00 (s, 9H, C(7')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 171.2$ (1C, C(5)), 170.8 (1C, C(1)), 156.6 (1C, C(1')), 153.5 (1C, C(11)), 138.4 (1C, C(9)H), 135.8 (4C, C(9')H), 133.5 (1C, C(8')), 132.6 (1C, C(8')), 131.8 (1C, C(8)), 130.9 (1C, C(13)H), 130.0 (1C, C(11')H), 129.8 (1C, C(11')H), 127.7 (2C, C(10')H), 127.6 (2C, C(10')H), 114.8 (1C, C(12)H), 85.3 (1C, C(10)), 80.6 (1C, C(2')), 69.7 (1C, C(3)H), 59.1 (1C, C(6)H), 57.8 (1C, C(2)H), 52.2 (1C, C(5')H₃), 32.4 (1C, C(7)H₂), 30.6 (1C, C(4')H₃), 28.2 (3C, C(3')H₃), 26.8 (3C, C(7')H₃), 20.9 (1C, C(4)H₃), 19.2 (1C, C(6')). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 7.62$ -7.54 (m, 4H, C(9')H), 7.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(9)H), 7.46-7.36 (m, 6H, C(10')H, C(11')H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, C(13)H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, C(12)H), 6.81 (d, $J = 9.1$ Hz, NH), 5.69 (br s, 1H, OH), 4.95 (dd, $J = 10.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H, C(6)H), 4.49-4.43 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 3.60 (s, 3H, C(5')H₃), 3.41-3.36 (m, 1H, C(7)H₂), 2.93 (s, 3H, C(4')H₃), 2.90-2.80 (m, 1H, C(7)H₂), 1.33 (s, 9H, C(3')H₃), 1.05-0.97 (m, 3H, C(4)H₃), 1.00 (s, 9H, C(7')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebenrotamer): $\delta = 171.2$

(1C, C(5)), 170.8 (1C, C(1)), 155.1 (1C, C(1')), 153.8 (1C, C(11)), 138.4 (1C, C(9)H), 135.8 (4C, C(9')H), 133.5 (1C, C(8')), 132.6 (1C, C(8')), 132.1 (1C, C(8)), 130.8 (1C, C(13)H), 130.0 (1C, C(11')H), 129.8 (1C, C(11')H), 127.7 (2C, C(10')H), 127.6 (2C, C(10')H), 115.0 (1C, C(12)H), 85.6 (1C, C(10)), 80.8 (1C, C(2')), 69.7 (1C, C(3)H), 61.4 (1C, C(6)H), 57.8 (1C, C(2)H), 52.2 (1C, C(5')H₃), 32.6 (1C, C(7)H₂), 30.2 (1C, C(4')H₃), 28.2 (3C, C(3')H₃), 26.8 (3C, C(7')H₃), 20.9 (1C, C(4)H₃), 19.2 (1C, C(6')). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3426 cm⁻¹ (w), 3308 (w, br), 3072 (w), 2956 (m), 2931 (m), 2858 (w), 1750 (m), 1669 (m), 1504 (m), 1428 (m), 1389 (m), 1367 (m), 1318 (m), 1259 (w), 1209 (m), 1158 (m), 1128 (m), 1109 (m), 1091 (m), 1034 (m), 996 (m), 960 (m), 938 (m), 860 (w), 820 (m), 739 (m), 702 (s), 612 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 290 nm (3.34), 282 (3.36), 272 (3.31), 266 (3.25). **HRESIMS**: ber. für C₃₆H₄₇IN₂O₇SiNa [M+Na]⁺ 797.20894, gef. 797.20977.

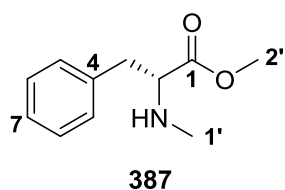
4.2.9.5 *N*-((Boc)-L-alanyl)-*N*-methyl-D-phenylalaninmethylester (**388**)



Zur Synthese des Dipeptids **388** wurde zunächst die bei 4.2.9.1 beschriebene allgemeine Vorschrift für die Boc-Entschützung auf Phenylalanin **386** (0.200 g, 0.682 mmol) angewendet (41 h). Abweichend wurde noch eine Säulenchromatographie [Kieselgel, CHCl₃/MeOH (10:1)] durchgeführt, sodass das Amin **387** (0.057 g, 0.295 mmol, 43%) als freie

Base erhalten wurde (gelbliches Öl). Die Kupplung des Amins **387** (0.231 g, 1.195 mmol, 1.0 Äq.) mit Boc-L-Ala-OH (0.678 g, 3.585 mmol, 3.0 Äq.) wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die HATU/HOAt-Kupplung durchgeführt (je 3.0 Äq. HATU/HOAt sowie 6.0 Äq. DIPEA, 24 h). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] wurde Dipeptid **388** (0.384 g, 1.054 mmol, 88%) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz (Rotamere an N_{Phe}, Diastereomere an C2, Verhältnis Hauptisomer/Summe der Nebenisomere ~4:1 in CDCl₃).

Boc-entschützte Aminosäure **387**:



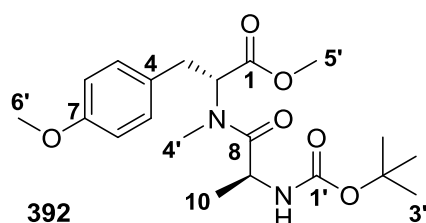
DC [CHCl₃/MeOH (10:1)]: R_f = 0.55. $[\alpha]_D^{20}$ = -22.1 (c = 0.48, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.28 (m, 2H, C(6)H), 7.24-7.21 (m, 1H, C(7)H), 7.18-7.17 (m, 2H, C(5)H), 3.67 (s, 3H, C(2')H₃), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 1H, C(2)H), 2.97 (dd, J = 13.6 Hz, J = 6.1 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.94 (dd, J = 13.5 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, C(3)H₂), 2.36 (s, 3H, C(1')H₃), 1.50 (br s, 1H, NH). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): δ = 174.8 (1C, C(1)), 137.2 (1C, C(4)), 129.1 (2C, C(5)H), 128.5 (2C, C(6)H), 126.7 (1C, C(7)H), 64.7 (1C, C(2)H), 51.6 (1C, C(2')H₃), 39.5 (1C, C(3)H₂), 34.8 (1C, C(1')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3335 cm⁻¹ (w), 3063 (w), 3029 (w), 2949 (w), 2854 (w), 2799 (w), 1735 (m), 1495 (w), 1480 (w), 1453 (w), 1436 (w), 1349 (w), 1197 (m), 1172 (m), 1118 (w), 1077 (w), 1029 (w), 1014 (w), 747 (w), 700 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = -. **HRESIMS**: ber. für C₁₁H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺ 216.09950, gef. 216.09945.

Dipeptid **388**:

DC [PE/EA (1:1)]: R_f = 0.68. $[\alpha]_D^{20}$ = +14.2 (c = 0.33, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): δ = 7.30-7.25 (m, 2H, C(6)H), 7.23-7.19 (m, 1H, C(7)H), 7.19-7.17 (m, 2H,

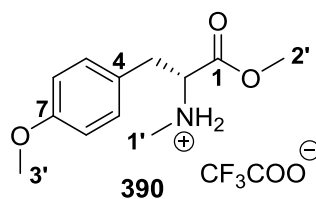
C(5)*H*), 5.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, *NH*), 5.37 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, C(2)*H*), 4.51-4.45 (m, 1H, C(9)*H*), 3.75 (s, 3H, C(5')*H*₃), 3.41 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 3.03 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 11.7$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.85 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.42 (s, 9H, C(3')*H*₃), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(10)*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 173.6$ (1C, C(8)), 170.9 (1C, C(1)), 155.0 (1C, C(1')), 136.5 (1C, C(4)), 128.7 (2C, C(5)*H*), 128.5 (2C, C(6)*H*), 126.9 (1C, C(7)*H*), 79.4 (1C, C(2')), 57.9 (1C, C(2)*H*), 52.4 (1C, C(5')*H*₃), 46.4 (1C, C(9)*H*), 34.7 (1C, C(3)*H*₂), 32.3 (1C, C(4')*H*₃), 28.3 (3C, C(3')*H*₃), 18.4 (1C, C(10)*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3425$ cm⁻¹ (w), 3326 (w, br), 2978 (m), 2934 (w), 1741 (m), 1707 (m), 1647 (m), 1486 (m), 1453 (m), 1410 (m), 1365 (m), 1246 (m), 1219 (m), 1166 (s), 1082 (m), 1050 (m), 1017 (m), 854 (w), 751 (m), 701 (m), 564 (m), 543 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 nm (2.29). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₈N₂O₅Na [M+Na]⁺ 387.18904, gef. 387.18916.

4.2.9.6 Methyl-(*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propanoat (**392**)



Zur Synthese des Dipeptids **392** wurde zunächst die bei 4.2.9.1 beschriebene allgemeine Vorschrift für die Boc-Entschützung auf Tyrosin **382** (1.026 g, 3.174 mmol) angewendet (1 h). Die Kupplung des freien Amins mit Boc-L-Alanin (1.501 g, 7.935 mmol, 2.5 Äq.) wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die HATU/HOAt-Kupplung durchgeführt (je 2.0 Äq. HATU/HOAt sowie 5.0 Äq. DIPEA, 69 h). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] wurde Dipeptid **392** (1.083 g, 2.746 mmol, 86% über 2 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz (Rotamere an N_{Tyr}, Diastereomere an C2, Verhältnis Hauptisomer:Nebenisomeren ~6:2:1 in CDCl₃, nur Hauptisomer angegeben).

Boc-entschützte Aminosäure **390**:



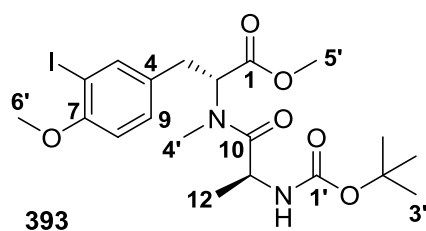
DC [EA (100%)]: $R_f = 0.29$. $[\alpha]_D^{25} = -9.1$ ($c = 1.48$, MeOH). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.08$ -7.04 (m, 2H, C(5)*H*), 6.87-6.83 (m, 2H, C(6)*H*), 4.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(2)*H*), 3.81 (s, 3H, C(2')*H*₃), 3.78 (s, 3H, C(3')*H*₃), 3.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, C(3)*H*₂), 2.78 (s, 3H, C(1')*H*₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 168.2$ (1C, C(1)), 159.6 (1C, C(7)), 130.2 (2C, C(5)*H*), 124.0 (1C, C(4)), 114.7 (2C, C(6)*H*), 62.6 (1C, C(2)*H*), 55.2 (1C, C(3')*H*₃), 53.4 (1C, C(2')*H*₃), 35.1 (1C, C(3)*H*₂), 32.9 (1C, C(1')*H*₃). **¹⁹F-NMR** (376.2 MHz, CDCl₃): $\delta = -76.343$. **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3200$ -2300 cm⁻¹ (w, br), 3013 (w), 2964 (w), 2842 (w), 1747 (m), 1664 (m), 1613 (m), 1515 (m), 1467 (m), 1442 (m), 1303 (w), 1251 (m), 1140 (s), 1031 (m), 836 (m), 812 (m), 797 (m), 723 (m), 702 (m), 598 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 282 nm (2.83), 276 (2.89). **HRESIMS**: ber. für C₁₂H₁₈NO₃ [M+H]⁺ 224.12812, gef. 224.12836.

Dipeptid **392**:

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.68$. $[\alpha]_D^{25} = +4.9$ ($c = 1.03$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): $\delta = 7.11$ -7.07 (m, 2H, C(5)*H*), 6.83-6.79 (m, 2H, C(6)*H*), 5.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, *NH*), 5.29 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, C(2)*H*), 4.53-4.48 (m, 1H, C(9)*H*), 3.76 (s, 3H, C(6')*H*₃), 3.74 (s, 3H, C(5')*H*₃), 3.33 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, C(3)*H*₂), 2.97 (dd,

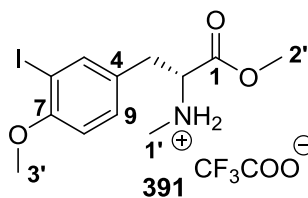
$J = 14.7$ Hz, $J = 11.6$ Hz, 1H, C(3) H_2), 2.86 (s, 3H, C(4') H_3), 1.42 (s, 9H, C(3') H_3), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(10) H_3). **^{13}C -NMR** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer): $\delta = 173.8$ (1C, C(8)), 171.0 (1C, C(1)), 158.5 (1C, C(7)), 155.1 (1C, C(1')), 129.7 (2C, C(5)H), 128.4 (1C, C(4)), 113.9 (2C, C(6)H), 79.5 (1C, C(2')), 58.3 (1C, C(2)H), 55.2 (1C, C(6') H_3), 52.4 (1C, C(5') H_3), 46.5 (1C, C(9)H), 33.8 (1C, C(3) H_2), 32.4 (1C, C(4') H_3), 28.3 (3C, C(3') H_3), 18.4 (1C, C(10) H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3327$ cm^{-1} (w, br), 2978 (m), 2936 (m), 2838 (w), 1742 (m), 1708 (m), 1647 (m), 1613 (m), 1513 (m), 1452 (m), 1411 (m), 1393 (w), 1366 (m), 1245 (m), 1162 (s), 1052 (m), 1023 (m), 856 (m), 824 (m), 786 (m), 753 (m), 532 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 283 nm (3.04), 277 (3.10). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 417.19961, gef. 417.19999.

4.2.9.7 Methyl-(*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(3-iod-4-methoxyphenyl)propanoat (**393**)



Die Synthese des Dipeptids **393** wurde zweistufig durchgeführt. Zunächst wurde die bei 4.2.9.1 beschriebene allgemeine Vorschrift für die Boc-Entschützung auf Tyrosin **364** (60.9 mg, 0.136 mmol) angewendet (1.5 h). Die Kupplung des freien Amins **391** mit Boc-L-Alanin (51.3 mg, 0.271 mmol, 2.0 Äq.) wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die HATU/HOAt-Kupplung durchgeführt (je 1.2 Äq. HATU/HOAt sowie 5.0 Äq. DIPEA, 5 h). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] wurde Dipeptid **393** (68.1 mg, 0.131 mmol, 97% über 2 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich je nach optischer Reinheit des Tyrosins **364** ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Diastereomeren an C2.

Boc-entschützte Aminosäure **391**:



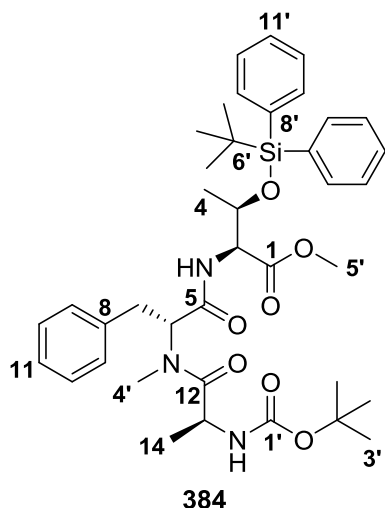
DC [PE/EA (3:1)]: $R_f = 0.06$. **^1H -NMR** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.80$ (br s, 2H, NH_2^+), 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(5) H), 7.15 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(9) H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8) H), 4.08 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(2) H), 3.86 (s, 3H, C(3') H_3), 3.79 (s, 3H, C(2') H_3), 3.26 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, C(3) H_2), 3.20 (dd, $J = 14.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, C(3) H_2), 2.78 (s, 3H, C(1') H_3). **^{13}C -NMR** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.1$ (1C, C(1)), 158.1 (1C, C(7)), 139.9 (1C, C(5)H), 130.4 (1C, C(9)H), 126.7 (1C, C(4)), 111.1 (1C, C(8)H), 86.5 (1C, C(6)), 62.4 (1C, C(2)H), 56.3 (1C, C(3') H_3), 53.4 (1C, C(2') H_3), 34.4 (1C, C(3) H_2), 32.7 (1C, C(1') H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3150$ -2350 cm^{-1} (w, br), 3012 (w), 2960 (w), 2841 (w), 2725 (w), 2451 (m), 1747 (m), 1666 (m), 1599 (m), 1492 (m), 1464 (m), 1440 (m), 1282 (m), 1257 (m), 1137 (s), 1048 (m), 1016 (m), 835 (m), 812 (m), 798 (m), 723 (m), 704 (m), 663 (w), 596 (m), 551 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.42), 284 (3.43), 232 (3.98). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{INO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.02476, gef. 350.02530.

Dipeptid **393**:

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.55$. $[\alpha]_D^{24} = +13.1$ ($c = 1.79$, MeOH). **^1H -NMR** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 7.57$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, C(5) H), 7.13 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, C(9) H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8) H), 5.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.25 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H, C(2) H), 4.55-4.50 (m, 1H, C(11) H), 3.84 (s, 3H, C(6') H_3), 3.74 (s, 3H, C(5') H_3),

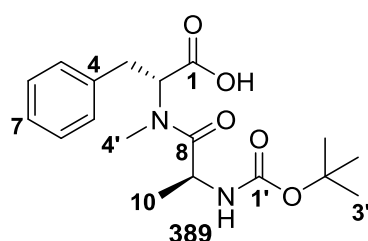
3.30 (dd, $J = 14.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(3) H_2), 2.93 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H, C(3) H_2), 2.88 (s, 3H, C(4') H_3), 1.42 (s, 9H, C(3') H_3), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(12) H_3). **^{13}C -NMR** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 173.7$ (1C, C(10)), 170.7 (1C, C(1)), 157.1 (1C, C(7)), 155.0 (1C, C(1')), 139.5 (1C, C(5)H), 130.8 (1C, C(4)), 129.9 (1C, C(9)H), 110.8 (1C, C(8)H), 85.7 (1C, C(6)), 79.5 (1C, C(2')), 58.1 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(6') H_3), 52.5 (1C, C(5') H_3), 46.6 (1C, C(11)H), 33.3 (1C, C(3) H_2), 32.5 (1C, C(4') H_3), 28.3 (3C, C(3') H_3), 18.6 (1C, C(12) H_3). **^1H -NMR** (600 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 7.59$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, C(5)H), 7.13 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, C(9)H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)H), 5.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 4.90 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, C(2)H), 4.55-4.50 (m, 1H, C(11)H), 3.85 (s, 3H, C(6') H_3), 3.72 (s, 3H, C(5') H_3), 3.27 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H, C(3) H_2), 3.01 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1H, C(3) H_2), 2.87 (s, 3H, C(4') H_3), 1.42 (s, 9H, C(3') H_3), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(12) H_3). **^{13}C -NMR** (150.9 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 173.3$ (1C, C(10)), 170.7 (1C, C(1)), 157.0 (1C, C(7)), 155.0 (1C, C(1')), 139.8 (1C, C(5)H), 131.1 (1C, C(4)), 129.8 (1C, C(9)H), 110.8 (1C, C(8)H), 85.9 (1C, C(6)), 79.5 (1C, C(2')), 59.9 (1C, C(2)H), 56.3 (1C, C(6') H_3), 52.4 (1C, C(5') H_3), 46.5 (1C, C(11)H), 33.8 (1C, C(4') H_3), 33.0 (1C, C(3) H_2), 28.3 (3C, C(3') H_3), 18.8 (1C, C(12) H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3421$ cm^{-1} (w), 3325 (w), 2974 (m), 2930 (m), 2851 (w), 1740 (m), 1705 (m), 1646 (m), 1599 (w), 1490 (m), 1442 (m), 1410 (m), 1365 (m), 1279 (m), 1251 (m), 1164 (m), 1047 (m), 1016 (m), 857 (m), 811 (m), 789 (m), 749 (m), 663 (m), 557 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 290 nm (3.48), 283 (3.51), 231 (4.03). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 543.09625, gef. 543.09666.

4.2.9.8 *N*-(*N*-((*tert*-Butoxycarbonyl)-L-alanyl)-*N*-methyl-D-phenylalanyl)-*O*-(*tert*-butyldiphenylsilyl)-L-threoninmethylester (**384**)



Dipeptid **388** (0.384 g, 1.054 mmol, 1.0 Äq.) wurde zunächst nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methylestern mit $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.0 Äq.) in THF/MeOH/ H_2O umgesetzt (70 min). Nach Aufarbeitung wurde die Carbonsäure **389** (0.345 g, 0.985 mmol, 93%) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten und nach Entnahme einer kleinen Menge für die Analytik direkt weiter umgesetzt. Zur verbleibenden Menge an Carbonsäure **389** (0.327 g, 0.933 mmol, 1.0 Äq.) wurde als Aminkomponente das TBDPS-geschützte Threonin **369** (0.485 g, 1.306 mmol, 1.4 Äq.) gegeben und weiter nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung verfahren (21 h). Säulenchromatographische

Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Tripeptid **384** (0.604 g, 0.858 mmol, 92%) als farblosen Schaum. Im NMR-Spektrum ergab sich bei beiden Verbindungen ein komplexer Signalsatz (Rotamere an N_{Phe} , Diastereomere an C6, Verhältnis Hauptisomer/Summe der Nebenisomere >3:1 in CDCl_3 , nur Hauptisomer angegeben).

Entschützte Carbonsäure 389:

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.26$. $[\alpha]_D^{20} = -3.9$ ($c = 1.62$, MeOH).

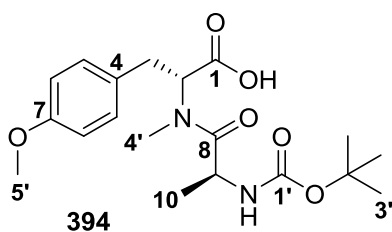
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 8.25$ (br s, 1H, COOH), 7.31-7.26 (m, 2H, C(6)H), 7.22-7.16 (m, 3H, C(5)H, C(7)H), 5.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.30 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H, C(2)H), 4.55-4.46 (m, 1H, C(9)H), 3.44 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, C(3)H₂), 3.07 (dd, $J = 13.6$ Hz,

$J = 11.8$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.87 (s, 3H, C(4')H₃), 1.42 (s, 9H, C(3')H₃), 0.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(10)H₃). **¹³C-NMR** (100.6 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 174.2$ (2C, C(1), C(8)), 155.3 (1C, C(1')), 136.5 (1C, C(4)), 128.8 (2C, C(5)H), 128.6 (2C, C(6)H), 126.9 (1C, C(7)H), 79.8 (1C, C(2')), 58.7 (1C, C(2)H), 46.5 (1C, C(9)H), 34.5 (1C, C(3)H₂), 32.9 (1C, C(4')H₃), 28.3 (3C, C(3')H₃), 18.0 (1C, C(10)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3500$ -2400 cm⁻¹ (w, br), 3322 (w, br), 2979 (m), 2934 (m), 1711 (m), 1645 (m), 1619 (m), 1495 (m), 1453 (m), 1394 (m), 1367 (m), 1247 (m), 1163 (s), 1060 (m), 1021 (m), 942 (w), 850 (m), 750 (m), 700 (m), 567 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 258 nm (2.30). **HRESIMS**: ber. für C₁₈H₂₆N₂O₅Na [M+Na]⁺ 373.17339, gef. 373.17356.

Tripeptid 384:

Schmp.: 58-61 °C. **DC** [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.65$. $[\alpha]_D^{21} = +15.0$ ($c = 1.49$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 7.64$ -7.57 (m, 4H, C(9')H), 7.46-7.36 (m, 6H, C(10')H, C(11')H), 7.30-7.19 (m, 5H, C(9)H, C(10)H, C(11)H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, NH_{Thr}), 5.73 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, C(6)H), 5.60 (d, $J = 7.1$ Hz, NH_{Ala}), 4.55-4.39 (m, 3H, C(2)H, C(3)H, C(13)H), 3.55 (s, 3H, C(5')H₃), 3.36 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, C(7)H₂), 3.08 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H, C(7)H₂), 2.96 (s, 3H, C(4')H₃), 1.34 (s, 9H, C(3')H₃), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, C(4)H₃), 0.99 (s, 9H, C(7')H₃), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(14)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 174.6$ (1C, C(12)), 170.8 (1C, C(1)), 170.6 (1C, C(5)), 154.6 (1C, C(1')), 136.7 (1C, C(8)), 135.9 (2C, C(9')H), 135.9 (2C, C(9')H), 133.6 (1C, C(8')), 132.4 (1C, C(8')), 130.0 (1C, C(11')H), 129.8 (1C, C(11')H), 128.8 (2C, C(9)H), 128.5 (2C, C(10)H), 127.7 (2C, C(10')H), 127.6 (2C, C(10')H), 126.8 (1C, C(11)H), 79.2 (1C, C(2')), 69.4 (1C, C(3)H), 57.9 (1C, C(2)H), 56.7 (1C, C(6)H), 52.2 (1C, C(5')H₃), 46.9 (1C, C(13)H), 33.1 (1C, C(7)H₂), 30.5 (1C, C(4')H₃), 28.3 (3C, C(3')H₃), 26.5 (3C, C(7')H₃), 20.9 (1C, C(4)H₃), 19.1 (1C, C(6')), 18.6 (1C, C(14)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3429$ cm⁻¹ (w), 2934 (w), 2859 (w), 1749 (w), 1690 (w), 1642 (w), 1501 (w), 1454 (w), 1408 (w), 1365 (w), 1316 (w), 1247 (w), 1164 (w), 1107 (w), 1049 (w), 1029 (w), 1001 (w), 964 (w), 937 (w), 823 (w), 741 (w), 702 (m), 612 (w), 587 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 264 nm (3.66). **HRESIMS**: ber. für C₃₉H₅₃N₃O₇SiNa [M+Na]⁺ 726.35450, gef. 726.35491.

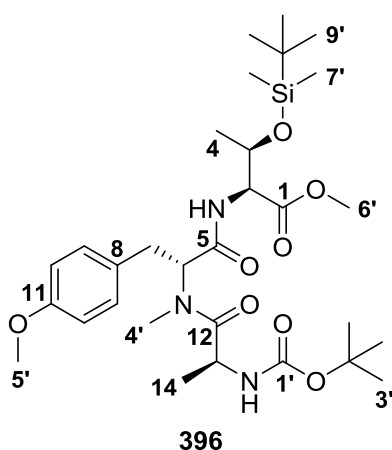
4.2.9.9 (*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propansäure (**394**)



Dipeptid **392** (1.053 g, 2.669 mmol, 1.0 Äq.) wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methylestern mit LiOH · H₂O (3.0 Äq.) in THF/MeOH/H₂O umgesetzt (2 h). Nach Aufarbeitung wurde die Carbonsäure **394** (0.957 g, 2.516 mmol, 94%) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz aufgrund des Auftretens von Stereoisomeren (Rotamere an N_{Tyr}, Diastereomere an C2, Verhältnis ~6:2:1 in CDCl₃, nur Hauptisomer angegeben).

DC [EA (100%)]: $R_f = 0.30$. $[\alpha]_D^{26} = -4.6$ ($c = 1.59$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 8.56$ (br s, 1H, COOH), 7.12-7.08 (m, 2H, C(5)H), 6.85-6.80 (m, 2H, C(6)H), 5.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, NH), 5.21 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H, C(2)H), 4.56-4.49 (m, 1H, C(9)H), 3.77 (s, 3H, C(5')H₃), 3.36 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, C(3)H₂), 3.02 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 11.6$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.88 (s, 3H, C(4')H₃), 1.42 (s, 9H, C(3')H₃), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(10)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 174.0$ (1C, C(8)), 174.0 (1C, C(1)), 158.3 (1C, C(7)), 155.1 (1C, C(1')), 129.5 (2C, C(5)H), 128.2 (1C, C(4)), 113.8 (2C, C(6)H), 79.6 (1C, C(2')), 58.8 (1C, C(2)H), 55.0 (1C, C(5')H₃), 46.3 (1C, C(9)H), 33.4 (1C, C(3)H₂), 32.8 (1C, C(4')H₃), 28.1 (3C, C(3')H₃), 17.9 (1C, C(10)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3500$ -2450 cm⁻¹ (w, br), 3324 (w, br), 2978 (w), 2935 (w), 2838 (w), 1712 (m), 1645 (w), 1611 (m), 1512 (m), 1454 (w), 1394 (w), 1367 (w), 1245 (m), 1161 (m), 1102 (w), 1059 (m), 1027 (m), 944 (w), 853 (w), 824 (w), 756 (m), 550 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 283 nm (3.03), 277 (3.10). **HRESIMS**: ber. für C₁₉H₂₈N₂O₆Na [M+Na]⁺ 403.18396, gef. 403.18424.

4.2.9.10 *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl)-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-threoninmethylester (**396**)

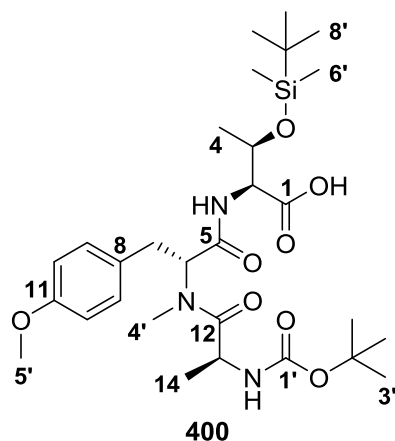


Carbonsäure **394** (0.050 g, 0.131 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit dem TBS-geschützten Threonin **368** (0.045 g, 0.183 mmol, 1.4 Äq.) nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung gekuppelt (114 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Tripeptid **396** (0.062 g, 0.102 mmol, 77%) als farbloses, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz aufgrund des Auftretens von Stereoisomeren (Rotamere an N_{Tyr}, Diastereomere an C6, Verhältnis Hauptisomer/ Nebenisomere ~3:1 in CDCl₃, nur Hauptisomer angegeben).

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.61$. $[\alpha]_D^{23} = +10.9$ ($c = 0.99$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptisomer): $\delta = 7.14$ -7.07 (m, 2H, C(9)H), 6.84-6.79 (m, 2H, C(10)H), 6.78 (d, $J = 7.4$ Hz, NH_{Thr}), 5.58 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H, C(6)H), 5.56 (d, $J = 7.2$ Hz, NH_{Ala}), 4.54-4.40 (m, 3H, C(2)H, C(3)H, C(13)H), 3.76 (s, 3H, C(5')H₃), 3.67 (s, 3H, C(6')H₃), 3.26 (dd, $J = 15.2$ Hz,

$J = 6.0$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.99 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 10.9$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.91 (s, 3H, C(4') H_3), 1.42 (s, 9H, C(3') H_3), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4) H_3), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(14) H_3), 0.84 (s, 9H, C(9') H_3), 0.04 (s, 3H, C(7') H_3), -0.05 (s, 3H, C(7') H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): $\delta = 174.4$ (1C, C(12)), 170.9 (1C, C(1)), 170.6 (1C, C(5)), 158.4 (1C, C(11)), 154.7 (1C, C(1')), 129.7 (2C, C(9)H), 128.6 (1C, C(8)), 113.9 (2C, C(10)H), 79.3 (1C, C(2')), 68.1 (1C, C(3)H), 58.0 (1C, C(2)H), 56.7 (1C, C(6)H), 55.3 (1C, C(5') H_3), 52.3 (1C, C(6') H_3), 46.8 (1C, C(13)H), 32.2 (1C, C(7) H_2), 30.5 (1C, C(4') H_3), 28.4 (3C, C(3') H_3), 25.4 (3C, C(9') H_3), 21.1 (1C, C(4) H_3), 18.7 (1C, C(14) H_3), 17.7 (1C, C(8')), -4.4 (1C, C(7') H_3), -5.5 (1C, C(7') H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3430$ cm^{-1} (w), 3349 (w, br), 2954 (m), 2932 (m), 2858 (w), 1751 (m), 1711 (m), 1689 (m), 1643 (m), 1512 (m), 1408 (w), 1365 (m), 1317 (w), 1248 (m), 1165 (m), 1128 (m), 1093 (m), 1047 (m), 1032 (m), 1004 (m), 963 (m), 938 (w), 826 (m), 810 (m), 777 (m), 664 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 283 nm (3.14), 277 (3.21). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_8\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 632.33376, gef. 632.33402.

4.2.9.11 *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl)-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-threonin (**400**)



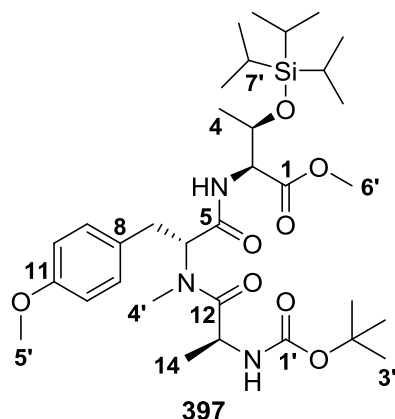
Tripeptid **396** (0.050 g, 0.082 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeOH (6 mL) und H_2O (3 mL) gelöst. Nach Zugabe von K_2CO_3 (0.170 g, 1.230 mmol, 15.0 Äq.) wurde die Suspension für 24 h gerührt und dann H_2O (20 mL) zugegeben. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von HCl (2 M aq.) auf 2 eingestellt und die wässrige Phase dann mit EtOAc (3x 25 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Carbonsäure **400** (0.050 g, quant.) wurde als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz

aufgrund des Auftretens von Stereoisomeren (nur Hauptisomer angegeben).

DC [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)]: $R_f = 0.63$. $[\alpha]_D^{23} = +15.7$ ($c = 1.22$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): $\delta = 7.13$ -7.10 (m, 2H, C(9)H), 6.81-6.79 (m, 2H, C(10)H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, NH_{Thr}), 5.64 (d, $J = 7.1$ Hz, NH_{Ala}), 5.58 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H, C(6)H), 4.60-4.54 (m, 1H, C(13)H), 4.49 (qd, $J = 6.2$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(3)H), 4.45 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, C(2)H), 3.76 (s, 3H, C(5') H_3), 3.28 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.97 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.89 (s, 3H, C(4') H_3), 1.41 (s, 9H, C(3') H_3), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4) H_3), 0.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, C(14) H_3), 0.83 (s, 9H, C(8') H_3), 0.06 (s, 3H, C(6') H_3), 0.01 (s, 3H, C(6') H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): $\delta = 174.3$ (1C, C(12)), 172.0 (1C, C(1)), 170.6 (1C, C(5)), 158.4 (1C, C(11)), 155.2 (1C, C(1')), 129.8 (2C, C(9)H), 128.6 (1C, C(8)), 113.9 (2C, C(10)H), 79.8 (1C, C(2')), 68.0 (1C, C(3)H), 57.6 (1C, C(2)H), 57.0 (1C, C(6)H), 55.3 (1C, C(5') H_3), 46.7 (1C, C(13)H), 32.3 (1C, C(7) H_2), 30.7 (1C, C(4') H_3), 28.4 (3C, C(3') H_3), 25.5 (3C, C(8') H_3), 20.7 (1C, C(4) H_3), 18.3 (1C, C(14) H_3), 17.7 (1C, C(7')), -4.6 (1C, C(6') H_3), -5.3 (1C, C(6') H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3550$ -2500 cm^{-1} (w, br), 3421 (w), 3325 (w, br), 2954 (w), 2931 (w), 2857 (w), 1686 (w), 1644 (w), 1512 (m), 1408 (w), 1366 (w), 1301 (w), 1248 (m), 1164 (w), 1128 (w), 1092 (w), 1050 (w), 1031 (w), 969 (w), 938

(w), 829 (w), 778 (w), 677 (w), 567 (w), 551 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 284 nm (3.21), 277 (3.36). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_8\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 618.31811, gef. 618.31851.

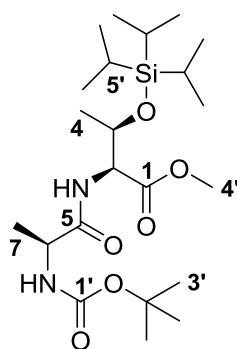
4.2.9.12 *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl)-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-threoninmethylester (**397**)



Carbonsäure **394** (0.138 g, 0.363 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit dem TIPS-geschützten Threonin **370** (0.147 g, 0.508 mmol, 1.4 Äq.) nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung gekuppelt (66 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Tripeptid **397** (0.177 g, 0.272 mmol, 75%) als farbloses, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz aufgrund des Auftretens von Stereoisomeren (Rotamere an N_{Tyr} , Diastereomere an C6, Verhältnis Hauptisomer/ Nebenisomere ~4:1 in CDCl_3 , nur Hauptisomer angegeben).

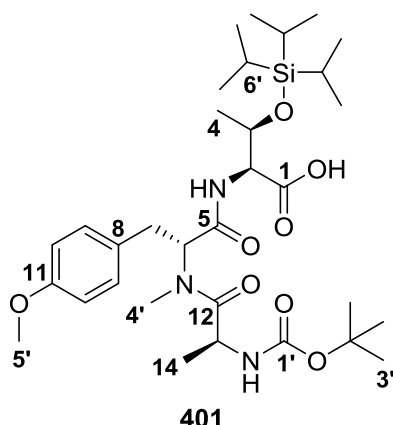
DC [PE/EA (1:1)]: R_f = 0.69. $[\alpha]_D^{23}$ = +21.0 (c = 1.05, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): δ = 7.14-7.07 (m, 2H, C(9)*H*), 6.84-6.78 (m, 2H, C(10)*H*), 6.74 (d, J = 9.3 Hz, NH_{Tyr}), 5.61 (dd, J = 11.0 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, C(6)*H*), 5.57 (d, J = 7.2 Hz, NH_{Ala}), 4.69-4.43 (m, 3H, C(2)*H*, C(3)*H*, C(13)*H*), 3.76 (s, 3H, C(5')*H*₃), 3.68 (s, 3H, C(6')*H*₃), 3.29 (dd, J = 15.2 Hz, J = 5.8 Hz, 1H, C(7)*H*₂), 2.99 (dd, J = 15.2 Hz, J = 11.0 Hz, 1H, C(7)*H*₂), 2.92 (s, 3H, C(4')*H*₃), 1.41 (s, 9H, C(3')*H*₃), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H, C(4)*H*₃), 1.04-0.99 (m, 21H, C(7')*H*, C(8')*H*₃), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C(14)*H*₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): δ = 174.0 (1C, C(12)), 170.7 (1C, C(1)), 170.3 (1C, C(5)), 158.2 (1C, C(11)), 154.4 (1C, C(1')), 129.5 (2C, C(9)*H*), 128.4 (1C, C(8)), 113.7 (2C, C(10)*H*), 79.0 (1C, C(2')), 68.4 (1C, C(3)*H*), 57.9 (1C, C(2)*H*), 56.5 (1C, C(6)*H*), 55.0 (1C, C(5')*H*₃), 52.0 (1C, C(6')*H*₃), 46.5 (1C, C(13)*H*), 32.1 (1C, C(7)*H*₂), 30.3 (1C, C(4')*H*₃), 28.1 (3C, C(3')*H*₃), 21.1 (1C, C(4)*H*₃), 18.4 (1C, C(14)*H*₃), 17.7 (3C, C(8')*H*₃), 17.6 (3C, C(8')*H*₃), 12.2 (3C, C(7')*H*₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm^{-1} (w), 3346 (w, br), 2943 (m), 2867 (m), 1750 (m), 1711 (m), 1689 (m), 1645 (m), 1511 (m), 1462 (m), 1407 (w), 1366 (w), 1315 (w), 1247 (m), 1164 (m), 1129 (m), 1096 (m), 1047 (m), 1032 (m), 964 (m), 919 (w), 882 (m), 855 (w), 823 (w), 796 (w), 751 (m), 679 (m), 537 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \varepsilon$) = 283 nm (3.17), 277 (3.23). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_8\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 674.38071, gef. 674.38075.

Als Nebenprodukt wurde ein Dipeptid (0.044 g, 0.096 mmol, 26%) als farbloses Öl erhalten.



DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.78$. $[\alpha]_D^{26} = -7.0$ ($c = 3.40$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.62$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, NH_{Thr}), 5.09 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.65 (qd, $J = 6.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, C(3) H), 4.51 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, C(2) H), 4.28-4.26 (m, 1H, C(6) H), 3.71 (s, 3H, C(4') H_3), 1.45 (s, 9H, C(3') H_3), 1.41 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(7) H_3), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4) H_3), 1.05-1.03 (m, 21H, C(5') H , C(6') H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.8$ (1C, C(5)), 170.6 (1C, C(1)), 155.0 (1C, C(1')), 79.6 (1C, C(2')), 68.8 (1C, C(3) H), 57.7 (1C, C(2) H), 52.0 (1C, C(4') H_3), 49.9 (1C, C(6) H), 28.0 (3C, C(3') H_3), 20.9 (1C, C(4) H_3), 18.5 (1C, C(7) H_3), 17.7 (3C, C(6') H_3), 17.7 (3C, C(6') H_3), 12.3 (1C, C(5') H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3442$ cm^{-1} (w), 3398 (w), 3247 (w, br), 2979 (m), 2941 (m), 2866 (m), 1747 (m), 1711 (m), 1667 (m), 1517 (m), 1454 (m), 1431 (m), 1383 (m), 1365 (m), 1346 (m), 1321 (m), 1292 (m), 1248 (m), 1206 (m), 1165 (m), 1126 (m), 1100 (m), 1070 (m), 1018 (m), 995 (m), 968 (m), 950 (m), 917 (m), 882 (m), 857 (m), 795 (w), 746 (m), 706 (m), 676 (m), 652 (m), 596 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = -. **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 483.28608, gef. 483.28635.

4.2.9.13 *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(4-methoxyphenyl)propanoyl)-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-threonin (**401**)



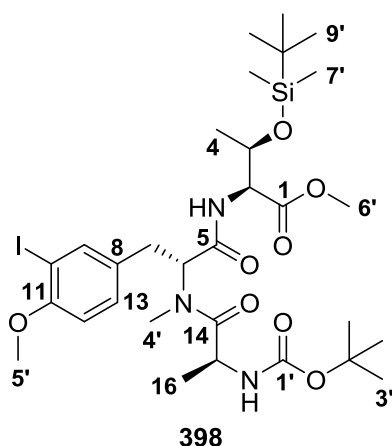
Tripeptid **397** (15.0 mg, 0.023 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in MeOH (2 mL) und H_2O (1 mL) gelöst. Nach Zugabe von frisch gemörsertem K_2CO_3 (31.8 mg, 0.230 mmol, 10.0 Äq.) wurde die Suspension für 23 h gerührt und dann H_2O (20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EA (10 mL) extrahiert. Der pH-Wert der wässrigen Phase wurde dann durch Zugabe von HCl (2 M aq.) auf 2 eingestellt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (2x 20 mL) extrahiert. Da in beiden organischen Fraktionen ausschließlich das Produkt **401** enthalten war, wurden alle organischen Phasen vereinigt, mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über

MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Carbonsäure **401** (15.0 mg, 0.024 mmol, quant.) wurde als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz aufgrund des Auftretens von Stereoisomeren (Rotamere an N_{Tyr} , Diastereomere, Verhältnis Hauptisomer/ Nebenisomere >5:1 in CDCl_3 , nur Hauptisomer angegeben).

DC [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1)]: $R_f = 0.58$. $[\alpha]_D^{23} = +4.5$ ($c = 0.86$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): $\delta = 7.12$ -7.10 (m, 2H, C(9) H), 6.81-6.78 (m, 2H, C(10) H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, NH_{Thr}), 5.64 (d, $J = 6.9$ Hz, NH_{Ala}), 5.61 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H, C(6) H), 4.68-4.63 (m, 1H, C(3) H), 4.63-4.56 (m, 1H, C(13) H), 4.50 (ap. d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(2) H), 3.76 (s, 3H, C(5') H_3), 3.32 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.96 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 11.3$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.91 (s, 3H, C(4') H_3), 1.40 (s, 9H, C(3') H_3), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, C(4) H_3), 1.06-1.01 (m, 21H, C(6') H , C(7') H_3), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(14) H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptisomer): $\delta = 174.1$ (1C, C(12)), 171.7 (1C, C(1)), 170.5 (1C, C(5)), 158.4 (1C, C(11)), 155.1 (1C, C(1')), 129.8 (2C, C(9) H), 128.6 (1C, C(8)), 113.9 (2C, C(10) H), 79.8 (1C,

C(2')), 68.4 (1C, C(3)H), 57.5 (1C, C(2)H), 57.2 (1C, C(6)H), 55.3 (1C, C(5')H₃), 46.7 (1C, C(13)H), 32.4 (1C, C(7)H₂), 30.7 (1C, C(4')H₃), 28.3 (3C, C(3')H₃), 20.7 (1C, C(4)H₃), 18.2 (1C, C(14)H₃), 17.9 (6C, C(8')H₃), 12.3 (3C, C(7')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3427 cm⁻¹ (w), 3329 (w, br), 2941 (m), 2867 (m), 1686 (m), 1645 (m), 1512 (m), 1462 (m), 1408 (w), 1367 (m), 1302 (w), 1247 (m), 1163 (m), 1129 (m), 1097 (m), 1050 (m), 1032 (w), 1247 (m), 1163 (m), 1129 (m), 1097 (m), 1050 (m), 1032 (m), 968 (w), 937 (w), 882 (m), 853 (w), 822 (w), 794 (w), 755 (w), 729 (w), 679 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 283 nm (3.09), 277 (3.18). **HRESIMS**: ber. für C₃₂H₅₅N₃O₈SiNa [M+Na]⁺ 660.36506, gef. 660.36576.

4.2.9.14 *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(3-iod-4-methoxyphenyl)propanoyl)-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-threonin-methylester (**398**)



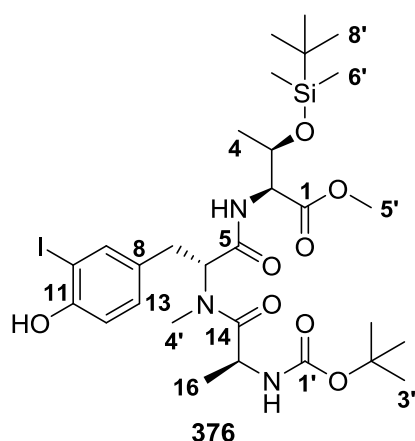
Dipeptid **393** (38.9 mg, 0.075 mmol, 1.0 Äq.) wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methylestern mit LiOH · H₂O (3.0 Äq.) in THF/MeOH/H₂O umgesetzt (2 h). Nach Aufarbeitung wurde die Carbonsäure **395** (41.2 mg) als farblores, erstarrtes Öl erhalten. Diese wurde mit dem TBS-geschützten Threonin **368** (25.9 mg, 0.105 mmol, 1.4 Äq.) nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung gekuppelt (14 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Tripeptid **398** (51.6 mg, 0.070 mmol, 94% über 2 Stufen) als farblosen

Schaum. Im NMR-Spektrum ergab sich je nach optischer Reinheit des Dipeptids **393** ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Diastereomeren (max. *dr* 4:1)

Schmp.: 60-62 °C. **DC** [PE/EA (1:1)]: *R_f* = 0.61. [α]_D²³ = +16.8 (*c* = 0.75, *dr* 4:1, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ = 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C(9)H), 7.15 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H, C(13)H), 6.77 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH_{Thr}), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C(12)H), 5.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.54 (dd, *J* = 10.6 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, C(6)H), 4.55-4.51 (m, 1H, C(15)H), 4.46 (qd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, C(3)H), 4.41 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, C(2)H), 3.83 (s, 3H, C(5')H₃), 3.68 (s, 3H, C(6')H₃), 3.23 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.1 Hz, 1H, C(7)H₂), 2.96-2.92 (m, 1H, C(7)H₂), 2.92 (s, 3H, C(4')H₃), 1.42 (s, 9H, C(3')H₃), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, C(4)H₃), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C(16)H₃), 0.84 (s, 9H, C(9')H₃), 0.04 (s, 3H, C(7')H₃), -0.05 (s, 3H, C(7')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ = 174.5 (1C, C(14)), 170.9 (1C, C(1)), 170.3 (1C, C(5)), 157.0 (1C, C(11)), 154.7 (1C, C(1')), 139.4 (1C, C(9)H), 130.9 (1C, C(8)), 129.9 (1C, C(13)H), 110.8 (1C, C(12)H), 85.8 (1C, C(10)), 79.3 (1C, C(2')), 68.1 (1C, C(3)H), 58.1 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(6)H), 56.4 (1C, C(5')H₃), 52.3 (1C, C(6')H₃), 46.8 (1C, C(15)H), 31.7 (1C, C(7)H₂), 30.5 (1C, C(4')H₃), 28.4 (3C, C(3')H₃), 25.4 (3C, C(9')H₃), 21.1 (1C, C(4)H₃), 18.9 (1C, C(16)H₃), 17.7 (1C, C(8')), -4.4 (1C, C(7')H₃), -5.5 (1C, C(7')H₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): δ = 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C(9)H), 7.16 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H, C(13)H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C(12)H), 6.61 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H, NH_{Thr}), 5.36-5.32 (m, 1H, C(6)H), 5.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NH_{Ala}), 4.55-4.51 (m, 1H, C(15)H), 4.51 (dd, *J* = 9.4 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H, C(2)H), 4.44 (qd, *J* = 6.2 Hz,

$J = 1.7$ Hz, 1H, C(3) H), 3.84 (s, 3H, C(5') H_3), 3.69 (s, 3H, C(6') H_3), 3.27 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.96 (s, 3H, C(4') H_3), 2.96-2.92 (m, 1H, C(7) H_2), 1.43 (s, 9H, C(3') H_3), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(16) H_3), 1.09 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4) H_3), 0.84 (s, 9H, C(9') H_3), 0.02 (s, 3H, C(7') H_3), -0.03 (s, 3H, C(7') H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 173.6$ (1C, C(14)), 170.6 (1C, C(1)), 169.9 (1C, C(5)), 156.9 (1C, C(11)), 154.9 (1C, C(1')), 139.7 (1C, C(9)H), 131.0 (1C, C(8)), 129.8 (1C, C(13)H), 110.8 (1C, C(12)H), 85.9 (1C, C(10)), 79.6 (1C, C(2')), 68.6 (1C, C(3)H), 58.1 (1C, C(6)H), 57.7 (1C, C(2)H), 56.3 (1C, C(5') H_3), 52.4 (1C, C(6') H_3), 46.6 (1C, C(15)H), 32.2 (1C, C(7) H_2), 31.5 (1C, C(4') H_3), 28.4 (3C, C(3') H_3), 25.6 (3C, C(9') H_3), 20.9 (1C, C(4) H_3), 19.0 (1C, C(16) H_3), 17.8 (1C, C(8')), -4.4 (1C, C(7') H_3), -5.4 (1C, C(7') H_3). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3430$ cm^{-1} (w), 3345 (w, br), 2953 (m), 2932 (m), 2857 (w), 1748 (m), 1709 (m), 1688 (m), 1643 (m), 1491 (m), 1407 (m), 1365 (m), 1316 (w), 1279 (m), 1252 (m), 1205 (w), 1164 (m), 1128 (w), 1094 (m), 1048 (m), 1018 (m), 966 (m), 938 (w), 836 (m), 810 (m), 777 (m), 663 (m), 547 (m). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.44), 284 (3.45). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{IN}_3\text{O}_8\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 758.23041, gef. 758.23059.

4.2.9.15 *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(4-hydroxy-3-iodophenyl)propanoyl)-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*L*-threoninmethylester (**376**)



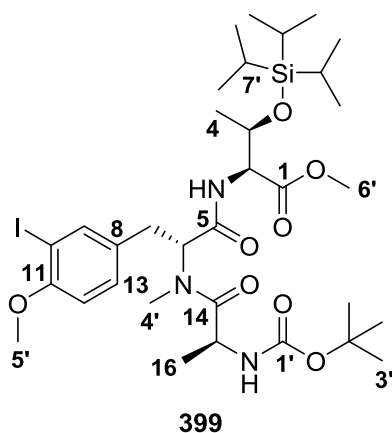
Dipeptid **375** (27.0 mg, 0.041 mmol, 1.0 Äq.) wurde zunächst nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Boc-Entschützung mit TFA/DCM behandelt (3.5 h). Das freie Amin wurde anschließend in THF (2 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Boc-L-Alanin (8.6 mg, 0.046 mmol, 1.1 Äq.), DEPBT (14.9 mg, 0.050 mmol, 1.2 Äq.) und NEM (16 μL , 0.124 mmol, 3.0 Äq.) wurden in schneller Abfolge zugegeben, die Reaktion auf RT gebracht und für 19 h gerührt. Dann wurde H_2O (2 mL) zugegeben und THF im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x

10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NaHCO_3 -Lsg., Zitronensäure (10% aq.) und ges. NaCl -Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] wurde Tripeptid **376** (7.7 mg, 0.011 mmol, 26%) als blassgelbes, erstarrtes Öl erhalten.

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.56$. $[\alpha]_D^{21} = +61.7$ ($c = 0.36$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.48$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, C(9) H), 7.08 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H, C(13) H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C(12) H), 6.78 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NH_{Thr}), 5.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.53 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(6) H), 5.41 (br s, 1H, OH), 4.54 (ap. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H, C(15) H), 4.46 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H, C(3) H), 4.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, C(2) H), 3.67 (s, 3H, C(5') H_3), 3.22 (dd, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.94 (dd, $J = 15.4$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H, C(7) H_2), 2.92 (s, 3H, C(4') H_3), 1.42 (s, 9H, C(3') H_3), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4) H_3), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(16) H_3), 0.84 (s, 9H, C(8') H_3), 0.04 (s, 3H, C(6') H_3), -0.05 (s, 3H, C(6') H_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.5$ (1C, C(14)), 170.8 (1C, C(1)), 170.3 (1C, C(5)), 154.7 (1C, C(1')), 153.7 (1C, C(11)), 138.1 (1C, C(9)H), 130.8 (1C, C(8)), 130.7 (1C, C(13)H), 114.9 (1C,

C(12)H), 85.4 (1C, C(10)), 79.4 (1C, C(2')), 68.1 (1C, C(3)H), 58.1 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(6)H), 52.3 (1C, C(5')H₃), 46.8 (1C, C(15)H), 31.7 (1C, C(7)H₂), 30.5 (1C, C(4')H₃), 28.4 (3C, C(3')H₃), 25.4 (3C, C(8')H₃), 21.1 (1C, C(4)H₃), 18.9 (1C, C(16)H₃), 17.7 (1C, C(7')), -4.4 (1C, C(6')H₃), -5.5 (1C, C(6')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3424 cm⁻¹ (w), 3339 (w, br), 2954 (m), 2928 (m), 2856 (m), 1748 (m), 1682 (m), 1642 (m), 1504 (m), 1411 (m), 1365 (m), 1318 (w), 1253 (m), 1211 (m), 1163 (m), 1129 (m), 1093 (m), 1051 (m), 1032 (m), 1005 (m), 965 (m), 938 (w), 837 (m), 809 (m), 777 (m), 755 (m), 665 (m), 538 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 289 nm (3.28), 282 (3.30). **HRESIMS**: ber. für C₂₉H₄₈IN₃O₈SiNa [M+Na]⁺ 744.21476, gef. 744.21507.

4.2.9.16 *N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)-3-(3-iod-4-methoxyphenyl)propanoyl)-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-threoninmethylester (**399**)



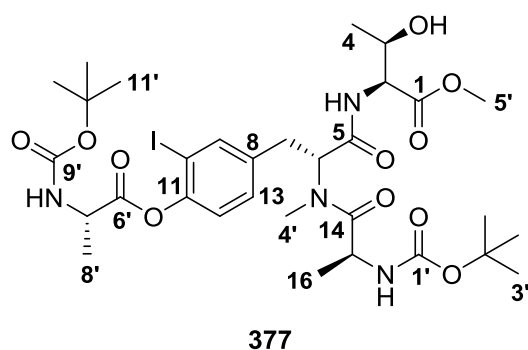
Dipeptid **393** (31.9 mg, 0.061 mmol, 1.0 Äq.) wurde nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methylestern mit LiOH · H₂O (3.0 Äq.) in THF/MeOH/H₂O umgesetzt (2 h). Nach Aufarbeitung wurde die Carbonsäure **395** (32.7 mg) als farbloses, erstarrtes Öl erhalten. Diese wurde mit dem TIPS-geschützten Threonin **370** (23.1 mg, 0.080 mmol, 1.3 Äq.) nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die EDC/HOBt-Kupplung gekuppelt (5 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (3:1→1:1)] lieferte Tripeptid **399** (44.9 mg, 0.058 mmol, 94% über 2 Stufen) als farbloses,

erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich je nach optischer Reinheit des Dipeptids **393** ein doppelter Signalsatz aufgrund des Auftretens von Diastereomeren (*dr* 4:1).

DC [PE/EA (3:1)]: R_f = 0.21. $[\alpha]_D^{24}$ = +18.4 (c = 1.07, *dr* 4:1, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ = 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C(9)H), 7.15 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, C(13)H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H, NH_{Thr}), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C(12)H), 5.59-5.56 (m, 2H, C(6)H, NH_{Ala}), 4.66 (qd, J = 6.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, C(3)H), 4.56-4.48 (m, 1H, C(15)H), 4.43 (dd, J = 9.3 Hz, J = 1.4 Hz, 1H, C(2)H), 3.83 (s, 3H, C(5')H₃), 3.68 (s, 3H, C(6')H₃), 3.27 (dd, J = 15.0 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, C(7)H₂), 2.93 (s, 3H, C(4')H₃), 2.93 (dd, J = 14.9 Hz, J = 11.0 Hz, 1H, C(7)H₂), 1.42 (s, 9H, C(3')H₃), 1.23 (d, J = 6.3 Hz, 3H, C(4)H₃), 1.04-0.99 (m, 21H, C(7')H, C(8')H₃), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C(16)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ = 174.3 (1C, C(14)), 170.8 (1C, C(1)), 170.2 (1C, C(5)), 157.0 (1C, C(11)), 154.6 (1C, C(1')), 139.4 (1C, C(9)H), 130.9 (1C, C(8)), 129.9 (1C, C(13)H), 110.8 (1C, C(12)H), 85.8 (1C, C(10)), 79.3 (1C, C(2')), 68.6 (1C, C(3)H), 58.2 (1C, C(2)H), 56.5 (1C, C(6)H), 56.4 (1C, C(5')H₃), 52.2 (1C, C(6')H₃), 46.8 (1C, C(15)H), 31.8 (1C, C(7)H₂), 30.5 (1C, C(4')H₃), 28.4 (3C, C(3')H₃), 21.4 (1C, C(4)H₃), 18.9 (1C, C(16)H₃), 17.9 (3C, C(8')H₃), 17.9 (3C, C(8')H₃), 12.4 (3C, C(7')H). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): δ = 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H, C(9)H), 7.16 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, C(13)H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C(12)H), 6.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H, NH_{Thr}), 5.32-5.27 (m, 2H, C(6)H, NH_{Ala}), 4.63 (qd, J = 6.3 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, C(3)H), 4.56-4.48 (m, 2H, C(2)H, C(15)H), 3.84 (s, 3H, C(5')H₃), 3.68 (s, 3H, C(6')H₃), 3.27 (dd, J = 14.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, C(7)H₂), 2.97 (dd, J = 14.8 Hz, J = 9.0 Hz, 1H,

C(7)H₂), 2.96 (s, 3H, C(4')H₃), 1.43 (s, 9H, C(3')H₃), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(16)H₃), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4)H₃), 1.04-0.99 (m, 21H, C(7')H, C(8')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): $\delta = 173.5$ (1C, C(14)), 170.6 (1C, C(1)), 170.0 (1C, C(5)), 156.9 (1C, C(11)), 154.9 (1C, C(1')), 139.8 (1C, C(9)H), 131.0 (1C, C(8)), 129.9 (1C, C(13)H), 110.8 (1C, C(12)H), 85.9 (1C, C(10)), 79.6 (1C, C(2')), 68.8 (1C, C(3)H), 58.6 (1C, C(6)H), 58.0 (1C, C(2)H), 56.3 (1C, C(5')H₃), 52.3 (1C, C(6')H₃), 46.6 (1C, C(15)H), 32.4 (1C, C(7)H₂), 31.8 (1C, C(4')H₃), 28.4 (3C, C(3')H₃), 21.2 (1C, C(4)H₃), 18.9 (1C, C(16)H₃), 18.0 (3C, C(8')H₃), 17.9 (3C, C(8')H₃), 12.4 (3C, C(7')H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3430$ cm⁻¹ (w), 3348 (w, br), 2942 (m), 2867 (m), 1749 (m), 1710 (m), 1688 (m), 1645 (m), 1492 (m), 1461 (m), 1406 (w), 1366 (m), 1316 (w), 1278 (m), 1253 (m), 1164 (m), 1129 (m), 1097 (m), 1049 (m), 1017 (m), 965 (w), 919 (w), 882 (m), 799 (w), 752 (m), 679 (m), 558 (w), 535 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.44), 283 (3.46), 231 (4.05). **HRESIMS**: ber. für C₃₃H₅₆IN₃O₈SiNa [M+Na]⁺ 800.27736, gef. 800.27751.

4.2.9.17 ((*R*)-3-(4-(((*tert*-Butoxycarbonyl)-L-alanyl)oxy)-3-iodophenyl)-2-((*S*)-2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-*N*-methylpropanamido)propanoyl)-L-threonin-methylester (**377**))



Dipeptid **375** (0.039 g, 0.060 mmol, 1.0 Äq.) wurde zunächst nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Boc-Entschützung mit TFA/DCM behandelt (1 h). Das freie Amin wurde anschließend in DMF (2 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Boc-L-Alanin (0.023 g, 0.120 mmol, 2.0 Äq.), DIPEA (42 µL, 0.240 mmol, 4.0 Äq.), HOBt (0.018 g, 0.120 mmol, 2.0 Äq.) und HBTU (0.045 g, 0.120 mmol, 2.0 Äq.)

wurden in schneller Abfolge zugegeben, die Reaktion auf RT gebracht und für 19 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von H₂O (10 mL) beendet. Nach 5 min Rühren wurden H₂O und EA (je 10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EA (2x 10 mL) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH₄Cl-Lsg. (3x 10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] wurde Dipeptid **377** (0.017 g, 0.022 mmol, 36%) als farbloses Öl erhalten.

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.29$. $[\alpha]_D^{21} = +9.3$ ($c = 0.85$, CHCl₃). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.66$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, C(9)H), 7.23 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H, C(13)H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C(12)H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, NH_{Thr}), 5.77 (dd, $J = 11.1$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, C(6)H), 5.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, NH_{Ala}), 4.62-4.56 (m, 1H, C(7')H), 4.52 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, C(2)H), 4.41-4.34 (m, 2H, C(3)H, C(15)H), 3.77 (s, 3H, C(5')H₃), 3.50 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H, C(7)H₂), 3.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, OH), 3.01 (s, 3H, C(4')H₃), 2.91 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, C(8')H₃), 1.46 (s, 9H, C(11')H₃), 1.40 (s, 9H, C(3')H₃), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C(4)H₃), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C(16)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.1$ (1C, C(14)), 171.1 (1C, C(1)), 171.0 (1C, C(6')), 170.2 (1C, C(5)), 156.0 (1C, C(1')), 155.1 (1C, C(9')), 149.5 (1C, C(11)), 139.4 (1C,

C(9)H), 137.2 (1C, C(8)), 130.0 (1C, C(13)H), 122.6 (1C, C(12)H), 89.6 (1C, C(10)), 80.5 (1C, C(2')), 80.1 (1C, C(10')), 67.9 (1C, C(3)H), 58.0 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(6)H), 52.5 (1C, C(5')H₃), 49.6 (1C, C(7')H), 46.7 (1C, C(15)H), 32.4 (1C, C(7)H₂), 30.7 (1C, C(4')H₃), 28.3 (6C, C(3')H₃, C(11')H₃), 20.2 (1C, C(4)H₃), 18.6 (1C, C(8')H₃), 16.5 (1C, C(16)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3337 cm⁻¹ (w, br), 2977 (m), 2928 (m), 2854 (w), 1747 (m), 1684 (m), 1516 (m), 1484 (m), 1454 (m), 1392 (w), 1367 (m), 1250 (m), 1214 (m), 1162 (m), 1107 (m), 1058 (m), 1021 (m), 888 (m), 862 (m), 752 (s), 664 (m). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (2.85), 271 (2.91). **HRESIMS**: ber. für C₃₁H₄₇IN₄O₁₁Na [M+Na]⁺ 801.21782, gef. 801.21802.

4.2.10 Synthesen zu Kapitel 3.6

4.2.10.1 Generelle Arbeitsvorschriften zum Endgame

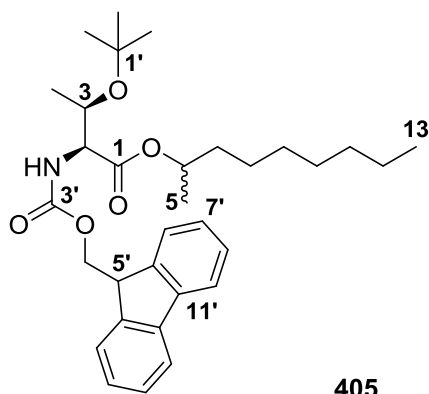
a) Veresterung mit Carbodiimiden

Die Carbonsäure (1.0 Äq.) und der Alkohol (1.0 Äq.) sowie DMAP (0.2-0.5 Äq.) wurden bei RT in TBME (15 mL/mmol) gelöst. Nach Kühlen auf 0 °C wurde EDC oder DCC (1.2 Äq.) zugegeben und das Gemisch über die angegebene Reaktionszeit langsam auf RT gebracht. Wurde DCC verwendet, wurde der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff über eine mit Celite® 545 gefüllte Pore 4-Fritte abfiltriert, der Kuchen noch mit TBME (3x 5 mL/mmol) gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Bei Verwendung von EDC wurden EtOAc und H₂O (je 15 mL/mmol) zur Reaktionslösung gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch mit EtOAc (2x 10 mL/mmol) extrahiert. Die VOP wurden mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL/mmol) und ges. NaCl-Lsg. (10 mL/mmol) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. In beiden Fällen lieferte eine Säulenchromatographie die Ester.

b) Amidbildung mit BEP

Die Aminokomponente (1.09-1.2 Äq., TFA-/HCl-Salz) wurde bei 0 °C in DCM (35 mL/mmol) gelöst und DIPEA (5 Äq.) zugegeben. Nach 5 min Rühren (Entfernen der überschüssigen Säure) wurden eine Lösung aus der Carbonsäurekomponente (1.0 Äq.) in DCM (15 mL/mmol) sowie BEP (1.05-1.25 Äq.) zugegeben, das Gemisch auf RT gebracht und für die angegebene Zeit umgesetzt. Die Reaktion wurde dann mit EA (200 mL/mmol) verdünnt und die organische Lösung mit ges. NH₄Cl-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL/mmol) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung lieferte die Amide.

4.2.10.2 Nonan-2-yl-*N*-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)-*O*-(*tert*-butyl)-*L*-threoninat (**405**)

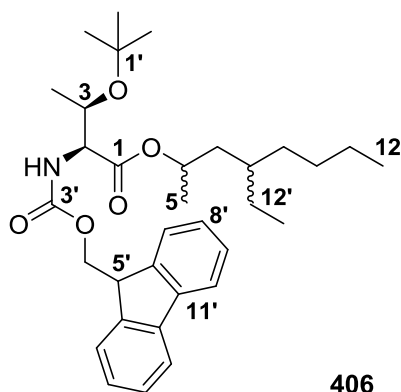


Threonin **404** (0.200 g, 0.503 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 2-Nonanol (88 μ L, 0.503 mmol, 1.0 Äq.) nach der bei 4.2.10.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Veresterung mit DCC (1.2 Äq.) und DMAP (0.2 Äq.) umgesetzt (3 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (2:1)] lieferte den Ester **405** (0.240 g, 0.459 mmol, 91%) als farbloses Öl. Das Produkt war leicht mit Dicyclohexylharnstoff verunreinigt; die Ausbeute bezieht sich auf die Reinsubstanz. Da racemisches 2-Nonanol verwendet wurde, war das Produkt ein

Gemisch aus zwei Diastereomeren (*dr* ~1:1).

DC [PE/EA (2:1)]: R_f = 0.58. $[\alpha]_D^{25}$ = -4.2 (c = 2.31, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3 , Diastereomerengemisch): δ = 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H, C(10')H), 7.66-7.62 (m, 2H, C(7')H), 7.40 (td, J = 7.5 Hz, J = 2.9 Hz, 2H, C(9')H), 7.32 (tdd, J = 7.4 Hz, J = 2.4 Hz, J = 1.1 Hz, 2H, C(8')H), 5.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H, NH), 4.93-4.87 (m, 1H, C(6)H), 4.44 (dd, J = 10.6 Hz, J = 7.1 Hz, 1H, C(4')H₂), 4.41 (dd, J = 10.6 Hz, J = 7.3 Hz, 1H, C(4')H₂), 4.36-4.33 (m, 1H, C(4')H₂), 4.28 (br t, J = 7.4 Hz, 1H, C(5')H), 4.24-4.20 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 1.64-1.55 (m, 1H, C(7)H₂), 1.52-1.45 (m, 1H, C(7)H₂), 1.36-1.20 (m, 16H, C(4)H₃, C(5)H₃, C(8)H₂, C(9)H₂, C(10)H₂, C(11)H₂, C(12)H₂), 1.17 (s, 9H, C(2')H₃), 1.16 (s, 9H, C(2')H₃), 0.88-0.84 (m, 3H, C(13)H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125.8 MHz, CDCl_3 , Diastereomerengemisch): δ = 170.7 (1C, C(1)), 170.6 (1C, C(1)), 156.5 (1C, C(3')), 156.5 (1C, C(3')), 143.9 (1C, C(6')), 143.9 (1C, C(6')), 143.6 (1C, C(6')), 143.6 (1C, C(6')), 141.1 (2C, C(11')), 141.1 (2C, C(11')), 127.4 (2C, C(9')H), 126.8 (2C, C(8')H), 126.8 (2C, C(8')H), 125.0 (2C, C(7')H), 125.0 (2C, C(7')H), 119.7 (2C, C(10')H), 73.7 (1C, C(1')), 73.7 (1C, C(1')), 72.5 (1C, C(6)H), 72.4 (1C, C(6)H), 67.2 (1C, C(3)H), 67.1 (1C, C(3)H), 67.0 (1C, C(4')H₂), 66.9 (1C, C(4')H₂), 59.9 (1C, C(2)H), 59.8 (1C, C(2)H), 47.0 (1C, C(5')H), 47.0 (1C, C(5')H), 35.7 (1C, C(7)H₂), 35.6 (1C, C(7)H₂), 31.6 (1C, C(11)H₂), 31.5 (1C, C(11)H₂), 29.2 (1C, C(9)H₂), 29.2 (1C, C(9)H₂), 29.0 (1C, C(10)H₂), 28.4 (3C, C(2')H₃), 28.4 (3C, C(2')H₃), 25.1 (1C, C(8)H₂), 25.0 (1C, C(8)H₂), 22.4 (1C, C(12)H₂), 22.4 (1C, C(12)H₂), 20.7 (1C, C(4)H₃), 19.6 (1C, C(5)H₃), 19.5 (1C, C(5)H₃), 13.9 (1C, C(13)H₃), 13.9 (1C, C(13)H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3442 cm^{-1} (w), 3323 (w, br), 3066 (w), 3043 (w), 2974 (m), 2929 (m), 2854 (m), 2119 (w), 1717 (m), 1614 (w), 1498 (m), 1449 (m), 1370 (m), 1344 (w), 1307 (m), 1270 (m), 1247 (m), 1196 (m), 1120 (m), 1073 (m), 980 (m), 953 (m), 914 (w), 893 (w), 847 (w), 758 (m), 736 (m), 669 (w), 621 (w), 539 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 300 nm (3.69), 258 (4.38). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 546.31899, gef. 546.31916.

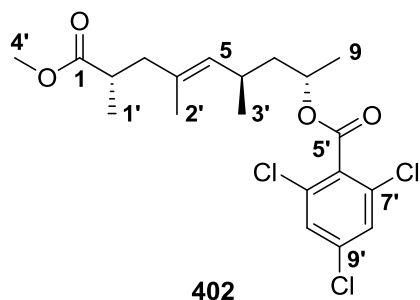
4.2.10.3 4-Ethyl-octan-2-yl-(2*S*,3*R*)-2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-(*tert*-butoxy)butanoat (**406**)

**406**

Threonin **404** (0.200 g, 0.503 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit 4-Ethyl-2-Octanol (0.080 g, 0.503 mmol, 1.0 Äq.) nach der bei 4.2.10.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Veresterung mit EDC (1.2 Äq.) und DMAP (0.5 Äq.) umgesetzt (2 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (4:1)] lieferte den Ester **406** (0.181 g, 0.337 mmol, 67%) als farbloses Öl. Da der Alkohol als racemisches Gemisch verwendet wurde, war das Produkt ein Gemisch aus 4 Diastereomeren (*dr* ~1:1:1:1).

DC [PE/EA (2:1)]: $R_f = 0.88$. $[\alpha]_D^{24} = -7.5$ ($c = 0.85$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): $\delta = 7.77$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, C(10')H), 7.66-7.63 (m, 2H, C(7')H), 7.40 (td, $J = 7.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 2H, C(9')H), 7.32 (ap. t, $J = 7.4$ Hz, 2H, C(8')H), 5.61-5.57 (m, 1H, NH), 5.02-4.94 (m, 1H, C(6)H), 4.44-4.34 (m, 2H, C(4')H₂), 4.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, C(5')H), 4.24-4.19 (m, 2H, C(2)H, C(3)H), 1.63-1.56 (m, 1H, C(7)H₂), 1.40-1.18 (m, 16H, C(4)H₃, C(5)H₃, C(7)H₂, C(8)H, C(9)H₂, C(10)H₂, C(11)H₂, C(12')H₂), 1.17 (s, 9H, C(2')H₃), 0.90-0.80 (m, 6H, C(13')H₃, C(12)H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃, Diastereomerengemisch): $\delta = 170.9$ (1C, C(1)), 170.9 (1C, C(1)), 170.7 (1C, C(1)), 156.7 (1C, C(3')), 156.6 (1C, C(3')), 144.1 (2C, C(6')), 143.9 (1C, C(6')), 143.8 (1C, C(6')), 141.3 (2C, C(11')), 127.7 (2C, C(9')H), 127.0 (2C, C(8')H), 127.0 (2C, C(8')H), 125.2 (2C, C(7')H), 125.2 (2C, C(7')H), 119.9 (2C, C(10')H), 73.9 (1C, C(1')), 73.9 (1C, C(1')), 71.3 (1C, C(6)H), 71.3 (1C, C(6)H), 71.2 (1C, C(6)H), 71.2 (1C, C(6)H), 67.4 (1C, C(3)H), 67.3 (1C, C(3)H), 67.1 (1C, C(4')H₂), 67.1 (1C, C(4')H₂), 60.1 (1C, C(2)H), 60.0 (1C, C(2)H), 47.2 (1C, C(5')H), 47.2 (1C, C(5')H), 40.0 (1C, C(7)H₂), 39.9 (1C, C(7)H₂), 39.9 (1C, C(7)H₂), 35.4 (1C, C(8)H), 35.3 (1C, C(8)H), 35.1 (1C, C(8)H), 35.0 (1C, C(8)H), 32.9 (1C, C(9)H₂), 32.7 (1C, C(9)H₂), 32.7 (1C, C(9)H₂), 32.6 (1C, C(9)H₂), 28.6 (3C, C(2')H₃), 28.6 (3C, C(2')H₃), 28.4 (1C, C(10)H₂), 25.9 (1C, C(12')H₂), 25.8 (1C, C(12')H₂), 25.6 (1C, C(12')H₂), 25.6 (1C, C(12')H₂), 23.0 (1C, C(11)H₂), 21.0 (1C, C(4)H₃), 20.9 (1C, C(4)H₃), 20.9 (1C, C(4)H₃), 20.3 (1C, C(5)H₃), 20.3 (1C, C(5)H₃), 20.2 (1C, C(5)H₃), 20.2 (1C, C(5)H₃), 14.1 (1C, C(12)H₃), 14.1 (1C, C(12)H₃), 10.5 (1C, C(13')H₃), 10.4 (1C, C(13')H₃), 10.4 (1C, C(13')H₃), 10.2 (1C, C(13')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3445$ cm⁻¹ (w), 2962 (m), 2929 (m), 2871 (w), 1725 (m), 1500 (m), 1450 (m), 1376 (w), 1306 (m), 1269 (m), 1198 (m), 1120 (m), 1070 (m), 1037 (m), 979 (m), 952 (m), 756 (m), 737 (m), 669 (w), 620 (w), 537 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 300 nm (3.75), 289 (3.71), 266 (4.24). **HRESIMS**: ber. für C₃₃H₄₇NO₅Na [M+Na]⁺ 560.33464, gef. 560.33488.

4.2.10.4 (2*S*,4*R*,8*S*,*E*)-9-Methoxy-4,6,8-trimethyl-9-oxonon-5-en-2-yl-2,4,6-trichlorbenzoat (**402**)



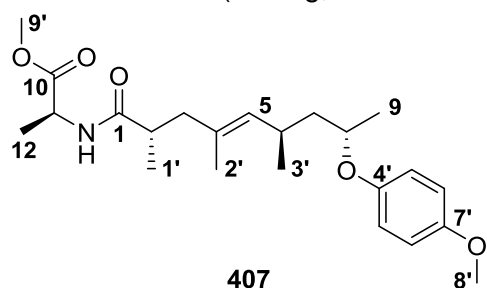
Tripeptid **398** (15.0 mg, 0.020 mmol, 1.0 Äq.) wurde bei RT in PhMe (2 mL) gelöst. Nach der Zugabe von NEt₃ (6 µL, 0.041 mmol, 2.0 Äq.) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (4 µL, 0.022 mmol, 1.1 Äq.) wurde das Gemisch 1 h gerührt und anschließend bei RT eine Lösung des Tetraketids **353** (4.8 mg, 0.021 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (3.3 mg, 0.027 mmol, 1.3 Äq.) in PhMe (2 mL) zugegeben. Die Mischung wurde 6 d bei RT gerührt und zur

Vervollständigung der Reaktion noch für 3 h auf 60 °C sowie für 1 h auf 100 °C erwärmt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3x 20 mL) extrahiert. Die VOP wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Ester **402** (4.7 mg, 0.011 mmol, 52%) als gelbliches Öl.

DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.93$. $[\alpha]_D^{22} = +7.1$ ($c = 0.28$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36$ -7.34 (m, 2H, C(8')H), 5.28 (ap. dq, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, C(8)H), 5.01-4.98 (m, 1H, C(5)H), 3.65 (s, 3H, C(4')H₃), 2.66-2.60 (m, 1H, C(2)H), 2.56-2.49 (m, 1H, C(6)H), 2.34 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.03 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 0.7$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.74 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C(2')H₃), 1.47 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, C(9)H₃), 1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(1')H₃), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(3')H₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.0$ (1C, C(1)), 163.6 (1C, C(5')), 135.9 (1C, C(6')), 132.7 (2C, C(5)H, C(9')), 132.4 (2C, C(7')), 131.3 (1C, C(4')), 128.0 (2C, C(8')H), 72.3 (1C, C(8)H), 51.4 (1C, C(4')H₃), 44.0 (1C, C(3)H₂), 43.1 (1C, C(7)H₂), 38.0 (1C, C(2)H), 28.7 (1C, C(6)H), 20.6 (1C, C(3')H₃), 19.9 (1C, C(9)H₃), 16.7 (1C, C(1')H₃), 15.8 (1C, C(2')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3079$ cm⁻¹ (w), 2926 (w), 2856 (w), 1738 (m), 1579 (w), 1549 (w), 1457 (w), 1375 (w), 1275 (w), 1165 (w), 1117 (w), 1055 (w), 1023 (w), 860 (w), 816 (w), 672 (w), 573 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 282 nm (2.78). **HRESIMS**: ber. für C₂₀H₂₅Cl₃O₄Na [M+Na]⁺ 457.07106; gef. 457.07136.

4.2.10.5 Methyl-((2*S*,6*R*,8*S*,*E*)-8-(4-methoxyphenoxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enoyl)-L-alaninat (**407**)

Tetraketid **352** (8.6 mg, 0.020 mmol, 1.0 Äq.) wurde zunächst nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methylestern mit LiOH · H₂O (10.0 Äq.) in MeOH/H₂O umgesetzt (27 h). Nach Aufarbeitung wurde die rohe Carbonsäure (13.9 mg, farbloses, erstarrtes Öl) direkt weiter nach der bei 4.2.10.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Amidbildung mit L-Ala-OMe · HCl (4.0 mg, 0.028 mmol, 1.1 Äq.), BEP (1.05 Äq.) und DIPEA (5.0 Äq.) umgesetzt (15 min). Säulenchromatographische

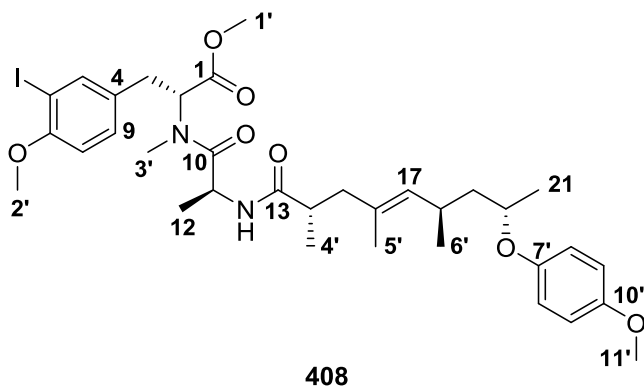


Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (1:1)] lieferte Amid **407** (5.7 mg, 0.014 mmol, 55% über 2 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl.

DC [PE/TBME (1:1)]: $R_f = 0.33$. $[\alpha]_D^{25} = +3.5$ ($c = 0.57$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.83\text{--}6.78$ (m, 4H, C(5')H, C(6')H), 6.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 5.04–5.00 (m, 1H, C(5)H), 4.58 (quint, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(11)H), 4.22–4.16 (m, 1H, C(8)H), 3.77 (s, 3H, C(8')H₃), 3.73 (s, 3H, C(9')H₃), 2.58–2.48 (m, 1H, C(6)H), 2.44–2.34 (m, 2H, C(2)H), C(3)H₂), 2.04 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, C(3)H₂), 1.72 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C(2')H₃), 1.43 (ddd, $J = 13.7$ Hz, $J = 7.1$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H, C(7)H₂), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C(12)H₃), 1.24 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, C(9)H₃), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(1')H₃), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(3')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.6$ (1C, C(1)), 173.8 (1C, C(10)), 153.7 (1C, C(7')), 152.0 (1C, C(4')), 133.4 (1C, C(5)H), 131.0 (1C, C(4)), 117.2 + 114.6 (4C, C(5')H, C(6')H), 73.0 (1C, C(8)H), 55.7 (1C, C(8')H₃), 52.4 (1C, C(9')H₃), 47.8 (1C, C(11)H), 44.1 (1C, C(3)H₂), 44.0 (1C, C(7)H₂), 39.4 (1C, C(2)H), 29.3 (1C, C(6)H), 21.1 (1C, C(3')H₃), 19.9 (1C, C(9)H₃), 18.7 (1C, C(12)H₃), 17.2 (1C, C(1')H₃), 15.9 (1C, C(2')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3321$ cm⁻¹ (w, br), 3044 (w), 2957 (w), 2929 (w), 2872 (w), 1744 (w), 1653 (w), 1533 (w), 1506 (m), 1455 (w), 1379 (w), 1289 (w), 1227 (m), 1159 (w), 1109 (w), 1088 (w), 1038 (w), 941 (w), 827 (w), 738 (w), 583 (w), 549 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 292 nm (3.30), 231 (3.75). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 428.24074; gef. 428.24107.

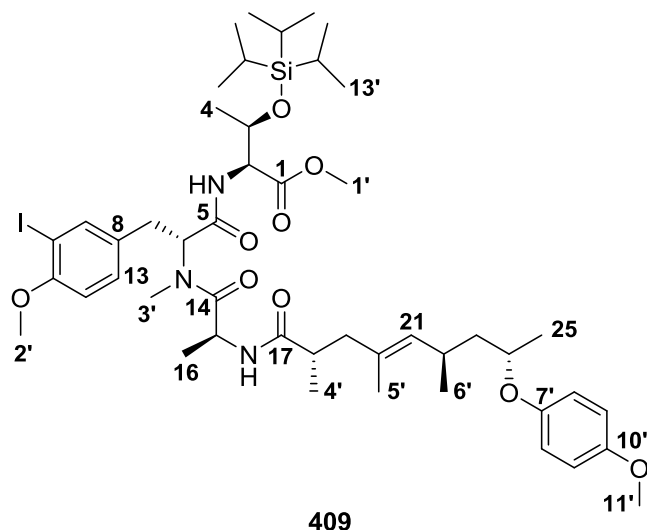
4.2.10.6 Methyl-(*R*)-3-(3-iod-4-methoxyphenyl)-2-((*S*)-2-((2*S*,6*R*,8*S*,*E*)-8-(4-methoxyphenoxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enamido)-*N*-methylpropanamido)propanoat (**408**)

Tetraketid **352** (12.3 mg, 0.037 mmol, 1.0 Äq.) wurde zunächst nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methylestern mit $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10.0 Äq.) in $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ umgesetzt (22 h). Nach Aufarbeitung wurde die rohe Carbonsäure erhalten. Parallel wurde Dipeptid **393** (23.0 mg, 0.044 mmol, 1.2 Äq.) nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Boc-Entschützung mit TFA/DCM behandelt (2 h). Carbonsäurekomponente und Amidkomponente wurden dann nach der bei 4.2.10.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Amidbildung mit BEP (1.25 Äq.) und DIPEA (5.0 Äq.) umgesetzt (1 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/EA (1:1)] lieferte Amid **408** (23.2 mg, 0.032 mmol, 87% über 2 Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl. Im NMR-Spektrum ergab sich ein komplexer Signalsatz aufgrund des Auftretens von Diastereomeren an C14 (Edukt wurde nicht diastereomerenrein eingesetzt), die jeweils 2 Rotamerensätze in CDCl_3 ergaben. Angegeben sind die Hauptrotamere der beiden Diastereomere (*dr* ~2.5:1 wie im eingesetzten Edukt **393**).



DC [PE/EA (1:1)]: $R_f = 0.31$. $[\alpha]_D^{25} = +14.4$ ($c = 2.32$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 7.56$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(5)H), 7.12 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, C(9)H), 6.82-6.76 (m, 4H, C(8')H, C(9')H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(8)H), 6.50 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H, NH), 5.31 (dd, $J = 11.3$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(2)H), 4.99 (ap. d, $J = 9.6$ Hz, 1H, C(17)H), 4.80-4.73 (m, 1H, C(11)H), 4.21-4.16 (m, 1H, C(20)H), 3.84 (s, 3H, C(2')H₃), 3.76 (s, 3H, C(11')H₃), 3.73 (s, 3H, C(1')H₃), 3.31 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.91 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 11.3$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.87 (s, 3H, C(3')H₃), 2.54-2.47 (m, 1H, C(18)H), 2.41-2.28 (m, 2H, C(14)H), C(15)H₂), 2.01 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, C(15)H₂), 1.75-1.69 (m, 1H, C(19)H₂), 1.60 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C(5')H₃), 1.42 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, C(19)H₂), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(21)H₃), 1.07 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(4')H₃), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(12)H₃), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(6')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Hauptdiastereomer): $\delta = 175.1$ (1C, C(13)), 173.5 (1C, C(10)), 170.5 (1C, C(1)), 157.1 (1C, C(7)), 153.7 (1C, C(10')), 152.0 (1C, C(7')), 139.5 (1C, C(5)H), 133.3 (1C, C(17)H), 131.0 (1C, C(16)), 130.6 (1C, C(4)), 129.8 (1C, C(9)H), 117.2 + 114.6 (4C, C(8')H, C(9')H), 110.8 (1C, C(8)H), 85.8 (1C, C(6)), 73.0 (1C, C(20)H), 57.9 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(2')H₃), 55.7 (1C, C(11')H₃), 52.5 (1C, C(1')H₃), 45.3 (1C, C(11)H), 44.1 (1C, C(15)H₂), 44.0 (1C, C(19)H₂), 39.3 (1C, C(14)H), 33.3 (1C, C(3)H₂), 32.3 (1C, C(3')H₃), 29.2 (1C, C(18)H), 21.2 (1C, C(6')H₃), 19.8 (1C, C(21)H₃), 18.4 (1C, C(12)H₃), 17.0 (1C, C(4')H₃), 15.8 (1C, C(5')H₃). **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 7.56$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(5)H), 7.12 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, C(9)H), 6.82-6.76 (m, 4H, C(8')H, C(9')H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, C(8)H), 6.50 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1H, NH), 5.32-5.28 (m, 1H, C(2)H), 4.91 (ap. d, $J = 9.6$ Hz, 1H, C(17)H), 4.80-4.73 (m, 1H, C(11)H), 4.17-4.12 (m, 1H, C(20)H), 3.84 (s, 3H, C(2')H₃), 3.76 (s, 3H, C(11')H₃), 3.72 (s, 3H, C(1')H₃), 3.31 (dd, $J = 14.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.92 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 11.4$ Hz, 1H, C(3)H₂), 2.89 (s, 3H, C(3')H₃), 2.71-2.64 (m, 1H, C(18)H), 2.41-2.28 (m, 2H, C(14)H), C(15)H₂), 1.97 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 9.3$ Hz, 1H, C(15)H₂), 1.75-1.69 (m, 1H, C(19)H₂), 1.39 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C(5')H₃), 1.34-1.29 (m, 1H, C(19)H₂), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(21)H₃), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C(4')H₃), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C(12)H₃), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C(6')H₃). **$^{13}\text{C-NMR}$** (150.9 MHz, CDCl_3 , Nebendiastereomer): $\delta = 175.4$ (1C, C(13)), 173.5 (1C, C(10)), 170.5 (1C, C(1)), 157.1 (1C, C(7)), 153.6 (1C, C(10')), 152.3 (1C, C(7')), 139.5 (1C, C(5)H), 133.2 (1C, C(17)H), 131.6 (1C, C(16)), 130.6 (1C, C(4)), 129.8 (1C, C(9)H), 117.2 + 114.6 (4C, C(8')H, C(9')H), 110.8 (1C, C(8)H), 85.8 (1C, C(6)), 72.8 (1C, C(20)H), 58.0 (1C, C(2)H), 56.4 (1C, C(2')H₃), 55.7 (1C, C(11')H₃), 52.5 (1C, C(1')H₃), 45.3 (1C, C(11)H), 45.0 (1C, C(19)H₂), 43.7 (1C, C(15)H₂), 39.3 (1C, C(14)H), 33.3 (1C, C(3)H₂), 32.4 (1C, C(3')H₃), 29.2 (1C, C(18)H), 21.7 (1C, C(6')H₃), 20.1 (1C, C(21)H₃), 18.4 (1C, C(12)H₃), 16.8 (1C, C(4')H₃), 16.0 (1C, C(5')H₃). **IR** (ATR): $\tilde{\nu} = 3468$ cm⁻¹ (w), 3320 (w, br), 2956 (m), 2929 (m), 2869 (w), 1742 (m), 1637 (m), 1502 (m), 1458 (m), 1413 (w), 1375 (w), 1282 (m), 1252 (m), 1225 (m), 1181 (w), 1105 (w), 1043 (m), 1018 (m), 942 (w), 826 (m), 737 (w), 662 (w), 582 (w). **UV** (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ϵ) = 291 nm (3.68). **HRESIMS**: ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{IN}_2\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 745.23202; gef. 745.23224.

4.2.10.7 Methyl-(2*S*,3*R*)-2-(((*R*)-3-(3-iod-4-methoxyphenyl)-2-((*S*)-2-((2*S*,6*R*,8*S*,*E*)-8-(4-methoxyphenoxy)-2,4,6-trimethylnon-4-enamido)-*N*-methylpropanamido)propanoyl)oxy)-3-((triisopropylsilyl)oxy)butanoat (409)



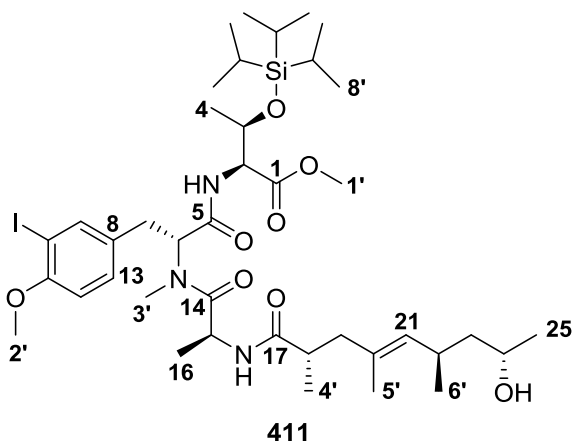
Tetraketid **352** (30.8 mg, 0.092 mmol, 1.0 Äq.) wurde zunächst nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methyl-estern mit LiOH · H₂O (10.0 Äq.) in MeOH/H₂O umgesetzt (19 h). Nach Aufarbeitung wurde die rohe Carbonsäure erhalten. Parallel wurde Tripeptid **399** (78.0 mg, 0.100 mmol, 1.09 Äq.) nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Boc-Entschützung mit TFA/DCM behandelt, wobei das TFA/DCM-Verhältnis abwei-

chend 1:10 betrug (4 h). Die beiden Kupplungspartner wurden dann nach der bei 4.2.10.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Amidbildung mit BEP (1.25 Äq.) und DIPEA (5.0 Äq.) umgesetzt (1.5 h). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, PE/TBME (1:3)] lieferte das „offenkettige Seragamid“ **409** (57.6 mg, 0.059 mmol, 64% über 2 lineare Stufen) als farbloses Öl (Diastereomere an C6, *dr* 8:1).

DC [PE/TBME (1:3)]: $R_f = 0.51$. $[\alpha]_D^{24} = +61.9$ ($c = 0.67$, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.60$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, C(9)*H*), 7.16 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H, C(13)*H*), 6.82-6.78 (m, 4H, C(8')*H*, C(9')*H*), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C(12)*H*), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH_{Thr}), 6.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.53 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1H, C(6)*H*), 5.01 (ap. d, $J = 9.4$ Hz, 1H, C(21)*H*), 4.75 (ap. quint, $J = 6.8$ Hz, 1H, C(15)*H*), 4.64 (qd, $J = 6.1$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, C(3)*H*), 4.46 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H, C(2)*H*), 4.22-4.17 (m, 1H, C(24)*H*), 3.83 (s, 3H, C(2')*H*₃), 3.76 (s, 3H, C(11')*H*₃), 3.68 (s, 3H, C(1')*H*₃), 3.27 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H, C(7)*H*₂), 2.94 (s, 3H, C(3')*H*₃), 2.92 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 10.3$ Hz, 1H, C(7)*H*₂), 2.57-2.50 (m, 1H, C(22)*H*), 2.44-2.38 (m, 1H, C(18)*H*), 2.34 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H, C(19)*H*₂), 2.04 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 9.7$ Hz, 1H, C(19)*H*₂), 1.72 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 8.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H, C(23)*H*₂), 1.59 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, C(5')*H*₃), 1.45-1.40 (m, 1H, C(23)*H*₂), 1.24 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C(25)*H*₃), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C(4)*H*₃), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C(4')*H*₃), 1.02-0.99 (m, 21H, C(12')*H*, C(13')*H*₃), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(16)*H*₃), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C(6')*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃): $\delta = 175.0$ (1C, C(17)), 174.0 (1C, C(14)), 170.9 (1C, C(1)), 170.0 (1C, C(5)), 157.0 (1C, C(11)), 153.7 (1C, C(10')), 152.0 (1C, C(7')), 139.5 (1C, C(9)*H*), 133.6 (1C, C(21)*H*), 130.9 (1C, C(8)), 130.8 (1C, C(20)), 129.9 (1C, C(13)*H*), 117.2 + 114.6 (4C, C(8')*H*, C(9')*H*), 110.8 (1C, C(12)*H*), 85.8 (1C, C(10)), 73.0 (1C, C(24)*H*), 68.6 (1C, C(3)*H*), 58.1 (1C, C(2)*H*), 56.9 (1C, C(6)*H*), 56.4 (1C, C(2')*H*₃), 55.7 (1C, C(11')*H*₃), 52.3 (1C, C(1')*H*₃), 45.8 (1C, C(15)*H*), 44.1 (1C, C(23)*H*₂), 43.7 (1C, C(19)*H*₂), 38.7 (1C, C(18)*H*), 31.9 (1C, C(7)*H*₂), 30.6 (1C, C(3')*H*₃), 29.2 (1C, C(22)*H*), 21.3 (1C, C(4)*H*₃), 21.1 (1C, C(6')*H*₃), 19.8 (1C, C(25)*H*₃), 18.2 (1C, C(16)*H*₃), 17.9 (3C, C(13')*H*₃), 17.9 (3C, C(13')*H*₃), 16.7 (1C, C(4')*H*₃), 15.7 (1C, C(5')*H*₃), 12.4 (3C, C(12')*H*₃).

¹⁵N-NMR (60.8 MHz, CDCl₃): δ = -262.2 (NH_{Ala}), -270.0 (N_{Tyr}), -273.7 (NH_{Thr}). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3410 cm⁻¹ (w), 3333 (w, br), 2939 (m), 2867 (m), 1747 (w), 1683 (m), 1642 (m), 1504 (m), 1461 (m), 1408 (w), 1378 (w), 1282 (w), 1254 (m), 1227 (m), 1180 (w), 1154 (w), 1130 (w), 1099 (w), 1042 (w), 942 (w), 883 (w), 825 (w), 738 (w), 681 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.67). **HRESIMS**: ber. für C₄₇H₇₄IN₃O₉SiNa [M+Na]⁺ 1002.41312; gef. 1002.41380.

4.2.10.8 Methyl-*N*-((*R*)-2-((*S*)-2-((2*S*,6*R*,8*S*,*E*)-8-hydroxy-2,4,6-trimethylnon-4-en-amido)-*N*-methylpropanamido)-3-(3-iod-4-methoxyphenyl)propanoyl)-*O*-(triisopropylsilyl)-*L*-threoninat (**411**)



411

Tetraketid **352** (75.7 mg, 0.226 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeCN (8 mL) und H₂O (2 mL) gelöst und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von CAN (272.9 mg, 0.498 mmol, 2.2 Äq.) wurde für 10 min gerührt und die Lösung anschließend mit H₂O (40 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit TBME (3x 25 mL) extrahiert, die VOP über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das PMP-entschützte Tetraketid **353** wurde direkt weiter nach der bei

4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Verseifung von Methylestern mit LiOH · H₂O (5.0 Äq.) in MeOH/H₂O umgesetzt (26 h). Nach Aufarbeitung wurde die rohe Hydroxycarbonsäure **410** erhalten. Parallel wurde Tripeptid **399** (176.0 mg, 0.220 mmol, 1.0 Äq.) nach der bei 4.2.9.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Boc-Entschützung mit TFA/DCM behandelt (4 h). Das TFA/DCM-Verhältnis betrug 1:10. Die beiden Kupplungspartner **399** und **410** wurden dann nach der bei 4.2.10.1 beschriebenen allgemeinen Vorschrift für die Amidbildung mit BEP (1.25 Äq.) und DIPEA (5.0 Äq.) umgesetzt (45 min). Säulenchromatographische Aufreinigung [Kieselgel, EA (100%)] ergab das Amid **411** (118.2 mg, 0.135 mmol, 60% über 3 lineare Stufen) als farbloses, erstarrtes Öl (Diastereomere an C6, *dr* 9:1).

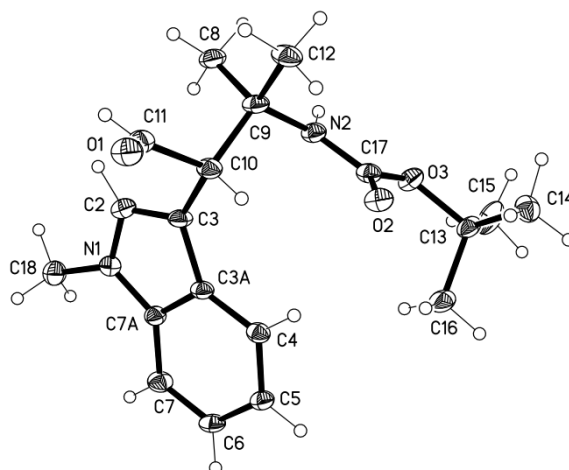
DC [EA (100%)]: R_f = 0.63. $[\alpha]_D^{23}$ = +12.2 (c = 0.58, MeOH). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H, C(9)*H*), 7.16 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, C(13)*H*), 6.77 (d, J = 9.3 Hz, 1H, NH_{Thr}), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H, C(12)*H*), 6.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH_{Ala}), 5.52 (dd, J = 10.1 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, C(6)*H*), 5.02 (qd, J = 9.6 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, C(21)*H*), 4.75 (ap. quint, J = 6.7 Hz, 1H, C(15)*H*), 4.63 (qd, J = 6.3 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, C(3)*H*), 4.47 (dd, J = 9.4 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, C(2)*H*), 3.84 (s, 3H, C(2')*H*₃), 3.77 (ap. ddd, J = 11.8 Hz, J = 5.9 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, C(24)*H*), 3.69 (s, 3H, C(1')*H*₃), 3.27 (dd, J = 14.9 Hz, J = 6.3 Hz, 1H, C(7)*H*₂), 2.94 (s, 3H, C(3')*H*₃), 2.91 (dd, J = 14.9 Hz, J = 10.1 Hz, 1H, C(7)*H*₂), 2.52-2.44 (m, 1H, C(22)*H*), 2.44-2.37 (m, 1H, C(18)*H*), 2.31 (dd, J = 13.5 Hz, J = 6.4 Hz, 1H, C(19)*H*₂), 2.04 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 8.7 Hz, J = 0.6 Hz, 1H, C(19)*H*₂), 1.85 (br s, 1H, OH), 1.59 (d, J = 1.2 Hz, 3H, C(5')*H*₃), 1.46-1.35 (m, 2H, C(23)*H*₂), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H, C(4)*H*₃), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H, C(25)*H*₃), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C(4')*H*₃), 1.03-1.01 (m, 21H, C(7')*H*, C(8')*H*₃), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3H, C(16)*H*₃), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C(6')*H*₃). **¹³C-NMR** (150.9 MHz, CDCl₃):

δ = 175.0 (1C, C(17)), 173.9 (1C, C(14)), 170.9 (1C, C(1)), 169.9 (1C, C(5)), 157.0 (1C, C(11)), 139.5 (1C, C(9)H), 133.6 (1C, C(21)H), 131.2 (1C, C(20)), 130.8 (1C, C(8)), 129.9 (1C, C(13)H), 110.8 (1C, C(12)H), 85.8 (1C, C(10)), 68.6 (1C, C(3)H), 66.9 (1C, C(24)H), 58.0 (1C, C(2)H), 56.9 (1C, C(6)H), 56.3 (1C, C(2')H₃), 52.2 (1C, C(1')H₃), 47.1 (1C, C(23)H₂), 45.8 (1C, C(15)H), 43.5 (1C, C(19)H₂), 39.1 (1C, C(18)H), 32.0 (1C, C(7)H₂), 30.6 (1C, C(3')H₃), 30.1 (1C, C(22)H), 23.5 (1C, C(25)H₃), 21.2 (1C, C(6')H₃), 21.2 (1C, C(4)H₃), 18.1 (1C, C(16)H₃), 17.9 (3C, C(8')H₃), 17.9 (3C, C(8')H₃), 17.0 (1C, C(4')H₃), 16.0 (1C, C(5')H₃), 12.4 (3C, C(7')H). **¹⁵N-NMR** (60.8 MHz, CDCl₃): δ = -262.0 (NH_{Ala}), -269.6 (N_{Tyr}), -273.3 (NH_{Thr}). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3411 cm⁻¹ (w, br), 3341 (w, br), 2931 (m), 2867 (m), 1744 (m), 1637 (m), 1492 (m), 1458 (m), 1408 (m), 1376 (m), 1314 (w), 1280 (m), 1255 (m), 1207 (w), 1153 (w), 1127 (m), 1097 (m), 1047 (m), 1015 (m), 962 (w), 935 (w), 882 (m), 804 (m), 750 (m), 680 (m), 586 (w), 549 (w). **UV** (CH₂Cl₂): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.46), 284 (3.47), 232 (4.08). **HRESIMS**: ber. für C₄₀H₆₈IN₃O₈SiNa [M+Na]⁺ 896.37126; gef. 896.37126.

5 Kristallographischer Anhang

Alle in dieser Arbeit aufgenommenen röntgenkristallographischen Messungen und Auswertungen wurden von Prof. Dr. P. G. Jones (Institut für Anorganische und Analytische Chemie, TU Braunschweig) durchgeführt.

a) Röntgenkristallographische Daten des Aldehyds **218**.



C(6)	4843(5)	3938(2)	6483.5(17)	36.8(7)
C(7)	4882(5)	3075(2)	6138.2(18)	36.7(7)
C(7A)	4839(4)	3020(2)	5291.9(17)	30.3(6)
C(8)	6501(5)	3373(2)	2283.8(19)	39.6(7)
C(9)	5796(4)	4268(2)	2647.4(17)	33.0(6)
C(10)	4217(4)	4094(2)	3256.1(17)	32.2(6)
C(11)	2604(5)	3639(2)	2854(2)	39.1(7)
C(12)	5128(5)	4915(3)	1974.7(18)	41.1(8)
C(13)	9525(5)	6463(2)	4191.6(18)	36.5(7)
C(14)	9091(5)	7360(2)	3775(2)	41.1(8)
C(15)	11509(6)	6334(3)	4332(3)	56.1(11)
C(16)	8451(7)	6379(2)	4989(2)	51.1(10)
C(17)	7340(4)	5511(2)	3436.8(17)	31.4(6)
C(18)	4830(5)	1316(2)	5055(2)	42.2(8)
N(2)	7349(4)	4676.3(19)	3072.5(15)	32.3(6)
O(1)	1139(3)	3976.5(18)	2772.0(15)	42.0(6)
O(2)	6049(3)	6005.9(17)	3532.9(14)	38.5(5)
O(3)	9064(3)	5688.4(16)	3671.5(14)	38.8(5)

Tabelle 22: Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

N(1)-C(2)	1.365(4)	C(9)-N(2)	1.470(4)
N(1)-C(7A)	1.366(4)	C(9)-C(12)	1.542(4)
N(1)-C(18)	1.460(4)	C(9)-C(10)	1.560(4)
C(2)-C(3)	1.373(4)	C(10)-C(11)	1.516(4)
C(3)-C(3A)	1.444(4)	C(11)-O(1)	1.195(4)
C(3)-C(10)	1.514(4)	C(13)-O(3)	1.462(4)
C(3A)-C(4)	1.401(4)	C(13)-C(15)	1.492(6)
C(3A)-C(7A)	1.409(4)	C(13)-C(14)	1.517(4)
C(4)-C(5)	1.392(4)	C(13)-C(16)	1.543(5)
C(5)-C(6)	1.400(4)	C(17)-O(2)	1.205(4)
C(6)-C(7)	1.386(4)	C(17)-O(3)	1.353(4)
C(7)-C(7A)	1.404(4)	C(17)-N(2)	1.361(4)
C(8)-C(9)	1.531(5)		

C(2)-N(1)-C(7A)	108.5(2)	C(8)-C(9)-C(12)	110.4(3)
C(2)-N(1)-C(18)	125.0(3)	N(2)-C(9)-C(10)	109.7(2)
C(7A)-N(1)-C(18)	126.2(3)	C(8)-C(9)-C(10)	111.6(3)
N(1)-C(2)-C(3)	110.8(3)	C(12)-C(9)-C(10)	109.2(3)
C(2)-C(3)-C(3A)	105.7(3)	C(3)-C(10)-C(11)	105.0(3)
C(2)-C(3)-C(10)	128.0(3)	C(3)-C(10)-C(9)	116.8(3)
C(3A)-C(3)-C(10)	125.5(3)	C(11)-C(10)-C(9)	111.8(2)
C(4)-C(3A)-C(7A)	120.0(2)	O(1)-C(11)-C(10)	125.2(3)
C(4)-C(3A)-C(3)	133.5(3)	O(3)-C(13)-C(15)	102.8(3)
C(7A)-C(3A)-C(3)	106.5(3)	O(3)-C(13)-C(14)	110.7(2)
C(5)-C(4)-C(3A)	118.3(3)	C(15)-C(13)-C(14)	112.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.2(3)	O(3)-C(13)-C(16)	108.8(3)
C(7)-C(6)-C(5)	121.4(3)	C(15)-C(13)-C(16)	111.0(3)
C(6)-C(7)-C(7A)	117.6(3)	C(14)-C(13)-C(16)	110.5(3)
N(1)-C(7A)-C(7)	130.1(3)	O(2)-C(17)-O(3)	126.0(3)
N(1)-C(7A)-C(3A)	108.5(2)	O(2)-C(17)-N(2)	126.9(3)
C(7)-C(7A)-C(3A)	121.4(3)	O(3)-C(17)-N(2)	107.1(3)
N(2)-C(9)-C(8)	105.7(3)	C(17)-N(2)-C(9)	124.9(3)
N(2)-C(9)-C(12)	110.2(3)	C(17)-O(3)-C(13)	122.4(3)

Tabelle 23: Torsionswinkel [°].

C(7A)-N(1)-C(2)-C(3)	0.9(4)	C(18)-N(1)-C(7A)-C(3A)	-175.7(3)
C(18)-N(1)-C(2)-C(3)	175.3(3)	C(6)-C(7)-C(7A)-N(1)	-179.7(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	-0.1(4)	C(6)-C(7)-C(7A)-C(3A)	-0.9(5)
N(1)-C(2)-C(3)-C(10)	-170.2(3)	C(4)-C(3A)-C(7A)-N(1)	-178.6(3)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	179.2(3)	C(3)-C(3A)-C(7A)-N(1)	1.4(4)
C(10)-C(3)-C(3A)-C(4)	-10.4(6)	C(4)-C(3A)-C(7A)-C(7)	2.4(5)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(7A)	-0.8(4)	C(3)-C(3A)-C(7A)-C(7)	-177.7(3)
C(10)-C(3)-C(3A)-C(7A)	169.7(3)	C(2)-C(3)-C(10)-C(11)	44.2(5)
C(7A)-C(3A)-C(4)-C(5)	-1.5(5)	C(3A)-C(3)-C(10)-C(11)	-124.2(3)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	178.5(3)	C(2)-C(3)-C(10)-C(9)	-80.3(4)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.7(5)	C(3A)-C(3)-C(10)-C(9)	111.3(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	2.3(5)	N(2)-C(9)-C(10)-C(3)	-56.8(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(7A)	-1.4(5)	C(8)-C(9)-C(10)-C(3)	60.0(4)
C(2)-N(1)-C(7A)-C(7)	177.5(3)	C(12)-C(9)-C(10)-C(3)	-177.6(3)
C(18)-N(1)-C(7A)-C(7)	3.3(6)	N(2)-C(9)-C(10)-C(11)	-177.8(3)
C(2)-N(1)-C(7A)-C(3A)	-1.4(4)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-61.0(4)

C(12)-C(9)-C(10)-C(11)	61.4(4)	C(10)-C(9)-N(2)-C(17)	-64.1(4)
C(3)-C(10)-C(11)-O(1)	117.5(4)	O(2)-C(17)-O(3)-C(13)	9.7(5)
C(9)-C(10)-C(11)-O(1)	-114.9(4)	N(2)-C(17)-O(3)-C(13)	-170.5(3)
O(2)-C(17)-N(2)-C(9)	7.1(5)	C(15)-C(13)-O(3)-C(17)	175.8(3)
O(3)-C(17)-N(2)-C(9)	-172.7(3)	C(14)-C(13)-O(3)-C(17)	-63.6(4)
C(8)-C(9)-N(2)-C(17)	175.4(3)	C(16)-C(13)-O(3)-C(17)	58.0(4)
C(12)-C(9)-N(2)-C(17)	56.1(4)		

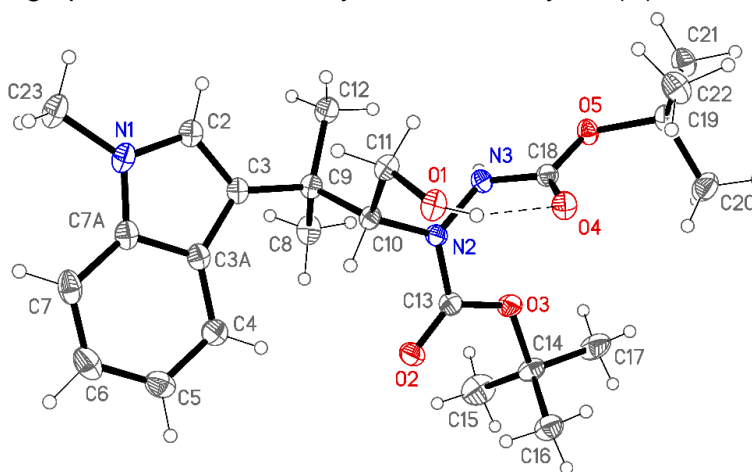
Tabelle 24: Wasserstoffbrückenbindungen [Å und °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(02)...O(1)#1	0.92(4)	2.10(4)	3.014(4)	173(3)

Symmetrietransformationen, die zur Erzeugung äquivalenter Atome verwendet wurden:

#1 x+1,y,z

b) Röntgenkristallographische Daten des Hydrazindicarboxylats (*R*)-**249**.



CCDC-Nummer: 1554937 | Identifikationscode: llong | Empirische Summenformel: C₂₄H₃₇N₃O₅ | Molmasse: 447.57 | Temperatur: 100(2) K | Wellenlänge: 1.54184 Å | Kristallsystem: Orthorhombisch | Raumgruppe: P2₁2₁2₁ | Zelldimensionen: a = 10.29897(11) Å, α = 90°, b = 12.18880(15) Å, β = 90°, c = 19.8721(2) Å, γ = 90° | Volumen: 2494.59(5) Å³ | Z: 4 | Berechnete Dichte: 1.192 Mg/m³ | Absorptionskoeffizient: 0.677 mm⁻¹ | F(000): 968 | Kristallgröße: 0.20 x 0.15 x 0.10 mm³ | θ-Bereich: 4.26 bis 76.10° | Gemessene Indices: -12 ≤ h ≤ 12, -15 ≤ k ≤ 13, -24 ≤ l ≤ 24 | Gemessene Reflexe: 51831 | Unabhängige Reflexe: 5189 [R(int) = 0.0501] | Vollständigkeit des Datensatzes bis θ = 75.00°: 100.0 % | Absorptionskorrektur: Semiempirisch aus Äquivalenten | Max. und min. Transmission: 1.00000 und 0.88020 | Verfeinerungsmethode: Full-matrix least-squares on F² | Daten / Beschränkungen / Parameter: 5189 / 0 / 307 | Güte des Fits auf F²: 1.064 | Finale R-Indices [I > 2σ(I)]: R1 = 0.0282, wR2 =

0.0717 | R-Indices (alle Daten): $R1 = 0.0302$, $wR2 = 0.0737$ | Absolutstrukturparameter: $-0.02(11)$ | Extinktionskoeffizient: $0.0033(2)$ | Restelektronendichte (max/min): 0.202 und $-0.183 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$

Tabelle 25: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ ist als $1/3$ der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors definiert.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	10031.7(9)	3648.7(8)	3751.7(5)	22.6(2)
C(2)	9319.8(11)	4213.1(10)	3278.4(6)	20.8(2)
C(3)	8207.9(11)	4635.0(9)	3555.0(5)	18.2(2)
C(3A)	8234.9(11)	4321.5(10)	4257.2(6)	19.3(2)
C(4)	7412.4(12)	4493.5(10)	4813.5(6)	22.8(2)
C(5)	7782.3(13)	4085.7(11)	5435.7(6)	27.7(3)
C(6)	8929.0(13)	3479.4(12)	5520.5(6)	30.0(3)
C(7)	9742.2(13)	3279.1(11)	4983.0(7)	26.3(3)
C(7A)	9393.4(11)	3716.1(10)	4356.6(6)	21.2(2)
C(8)	7069.0(12)	6434.3(10)	3578.5(6)	24.5(2)
C(9)	7188.7(11)	5331.2(9)	3205.4(6)	18.6(2)
C(10)	5869.7(11)	4700.9(9)	3236.6(5)	16.9(2)
C(11)	5850.6(11)	3679.8(9)	2792.3(5)	18.8(2)
C(12)	7610.3(11)	5589.2(10)	2479.3(6)	23.2(2)
C(13)	3983.1(11)	5796.0(9)	3613.3(5)	18.7(2)
C(14)	2124.8(12)	6996.8(10)	3837.1(6)	22.7(2)
C(15)	2885.2(16)	7805.6(12)	4261.2(8)	37.8(3)
C(16)	1364.4(13)	6178.6(12)	4253.9(7)	28.5(3)
C(17)	1222.1(13)	7580.0(12)	3346.5(7)	33.3(3)
C(18)	3408.6(11)	5191.5(9)	2142.6(5)	17.6(2)
C(19)	1976.1(11)	5375.9(10)	1168.1(5)	20.0(2)
C(20)	768.7(12)	5681.3(13)	1562.0(7)	30.9(3)
C(21)	2110.4(12)	6068.3(11)	538.9(6)	25.0(2)
C(22)	2024.8(13)	4166.3(10)	993.3(6)	27.6(3)
C(23)	11333.1(12)	3210.3(11)	3650.3(7)	29.2(3)
N(2)	4740.8(9)	5400.4(8)	3096.0(4)	17.8(2)
N(3)	4462.7(9)	5688.2(8)	2434.9(4)	17.2(2)
O(1)	4763.6(8)	2982.9(7)	2930.5(4)	21.5(2)
O(2)	4192.7(8)	5587.2(8)	4201.5(4)	24.6(2)
O(3)	3018.1(8)	6423.3(7)	3371.3(4)	22.5(2)
O(4)	2867.8(8)	4381.7(7)	2368.0(4)	22.2(2)

O(5)	3118.8(7)	5715.5(7)	1571.5(4)	19.6(2)
------	-----------	-----------	-----------	---------

Tabelle 26: Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

N(1)-C(7A)	1.3724(16)	C(11)-O(1)	1.4319(13)
N(1)-C(2)	1.3768(15)	C(13)-O(2)	1.2155(14)
N(1)-C(23)	1.4569(15)	C(13)-O(3)	1.3430(14)
C(2)-C(3)	1.3703(16)	C(13)-N(2)	1.3779(14)
C(3)-C(3A)	1.4471(15)	C(14)-O(3)	1.4804(13)
C(3)-C(9)	1.5181(15)	C(14)-C(16)	1.5146(17)
C(3A)-C(4)	1.4084(16)	C(14)-C(15)	1.5152(19)
C(3A)-C(7A)	1.4167(16)	C(14)-C(17)	1.5232(18)
C(4)-C(5)	1.3860(17)	C(18)-O(4)	1.2187(15)
C(5)-C(6)	1.403(2)	C(18)-O(5)	1.3359(13)
C(6)-C(7)	1.379(2)	C(18)-N(3)	1.3721(15)
C(7)-C(7A)	1.4008(16)	C(19)-O(5)	1.4829(13)
C(8)-C(9)	1.5404(16)	C(19)-C(21)	1.5148(15)
C(9)-C(12)	1.5395(15)	C(19)-C(22)	1.5156(17)
C(9)-C(10)	1.5618(15)	C(19)-C(20)	1.5158(16)
C(10)-N(2)	1.4686(13)	N(2)-N(3)	1.3895(12)
C(10)-C(11)	1.5262(15)		
C(7A)-N(1)-C(2)	108.26(10)	C(7)-C(7A)-C(3A)	122.54(11)
C(7A)-N(1)-C(23)	125.72(11)	C(3)-C(9)-C(12)	110.37(9)
C(2)-N(1)-C(23)	125.36(11)	C(3)-C(9)-C(8)	108.85(9)
C(3)-C(2)-N(1)	111.01(10)	C(12)-C(9)-C(8)	107.18(10)
C(2)-C(3)-C(3A)	105.76(10)	C(3)-C(9)-C(10)	107.96(9)
C(2)-C(3)-C(9)	127.16(10)	C(12)-C(9)-C(10)	112.52(9)
C(3A)-C(3)-C(9)	127.02(10)	C(8)-C(9)-C(10)	109.92(9)
C(4)-C(3A)-C(7A)	118.34(10)	N(2)-C(10)-C(11)	110.67(9)
C(4)-C(3A)-C(3)	134.91(11)	N(2)-C(10)-C(9)	113.29(9)
C(7A)-C(3A)-C(3)	106.74(10)	C(11)-C(10)-C(9)	112.92(9)
C(5)-C(4)-C(3A)	118.79(11)	O(1)-C(11)-C(10)	112.51(9)
C(4)-C(5)-C(6)	121.82(12)	O(2)-C(13)-O(3)	126.51(10)
C(7)-C(6)-C(5)	120.75(11)	O(2)-C(13)-N(2)	122.93(10)
C(6)-C(7)-C(7A)	117.73(12)	O(3)-C(13)-N(2)	110.56(9)
N(1)-C(7A)-C(7)	129.25(11)	O(3)-C(14)-C(16)	110.63(10)
N(1)-C(7A)-C(3A)	108.21(10)	O(3)-C(14)-C(15)	109.50(10)

C(16)-C(14)-C(15)	113.04(11)	O(5)-C(19)-C(20)	107.65(9)
O(3)-C(14)-C(17)	101.51(9)	C(21)-C(19)-C(20)	111.37(10)
C(16)-C(14)-C(17)	109.98(11)	C(22)-C(19)-C(20)	112.61(11)
C(15)-C(14)-C(17)	111.59(12)	C(13)-N(2)-N(3)	120.02(9)
O(4)-C(18)-O(5)	126.68(10)	C(13)-N(2)-C(10)	120.63(9)
O(4)-C(18)-N(3)	124.28(10)	N(3)-N(2)-C(10)	119.32(8)
O(5)-C(18)-N(3)	109.00(9)	C(18)-N(3)-N(2)	116.88(9)
O(5)-C(19)-C(21)	102.61(9)	C(13)-O(3)-C(14)	120.32(9)
O(5)-C(19)-C(22)	111.66(9)	C(18)-O(5)-C(19)	120.20(8)
C(21)-C(19)-C(22)	110.47(10)		

Tabelle 27: Torsionswinkel [°].

C(7A)-N(1)-C(2)-C(3)	-1.22(13)	C(3A)-C(3)-C(9)-C(12)	172.99(11)
C(23)-N(1)-C(2)-C(3)	-172.28(11)	C(2)-C(3)-C(9)-C(8)	-121.35(12)
N(1)-C(2)-C(3)-C(3A)	0.74(13)	C(3A)-C(3)-C(9)-C(8)	55.63(15)
N(1)-C(2)-C(3)-C(9)	178.23(11)	C(2)-C(3)-C(9)-C(10)	119.38(12)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(4)	179.38(13)	C(3A)-C(3)-C(9)-C(10)	-63.65(14)
C(9)-C(3)-C(3A)-C(4)	1.9(2)	C(3)-C(9)-C(10)-N(2)	163.35(9)
C(2)-C(3)-C(3A)-C(7A)	0.00(12)	C(12)-C(9)-C(10)-N(2)	-74.60(12)
C(9)-C(3)-C(3A)-C(7A)	-177.50(11)	C(8)-C(9)-C(10)-N(2)	44.76(12)
C(7A)-C(3A)-C(4)-C(5)	1.38(17)	C(3)-C(9)-C(10)-C(11)	-69.82(11)
C(3)-C(3A)-C(4)-C(5)	-177.95(13)	C(12)-C(9)-C(10)-C(11)	52.22(12)
C(3A)-C(4)-C(5)-C(6)	-2.04(19)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	171.58(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.8(2)	N(2)-C(10)-C(11)-O(1)	-64.42(11)
C(5)-C(6)-C(7)-C(7A)	1.02(19)	C(9)-C(10)-C(11)-O(1)	167.38(9)
C(2)-N(1)-C(7A)-C(7)	-179.58(12)	O(2)-C(13)-N(2)-N(3)	-178.74(11)
C(23)-N(1)-C(7A)-C(7)	-8.6(2)	O(3)-C(13)-N(2)-N(3)	1.21(15)
C(2)-N(1)-C(7A)-C(3A)	1.18(13)	O(2)-C(13)-N(2)-C(10)	-0.61(17)
C(23)-N(1)-C(7A)-C(3A)	172.20(11)	O(3)-C(13)-N(2)-C(10)	179.34(9)
C(6)-C(7)-C(7A)-N(1)	179.19(12)	C(11)-C(10)-N(2)-C(13)	131.17(10)
C(6)-C(7)-C(7A)-C(3A)	-1.67(19)	C(9)-C(10)-N(2)-C(13)	-100.84(12)
C(4)-C(3A)-C(7A)-N(1)	179.77(10)	C(11)-C(10)-N(2)-N(3)	-50.70(13)
C(3)-C(3A)-C(7A)-N(1)	-0.72(13)	C(9)-C(10)-N(2)-N(3)	77.30(12)
C(4)-C(3A)-C(7A)-C(7)	0.47(18)	O(4)-C(18)-N(3)-N(2)	-14.84(16)
C(3)-C(3A)-C(7A)-C(7)	179.97(11)	O(5)-C(18)-N(3)-N(2)	167.26(9)
C(2)-C(3)-C(9)-C(12)	-3.98(16)	C(13)-N(2)-N(3)-C(18)	-74.69(13)

C(10)-N(2)-N(3)-C(18)	107.16(11)	O(4)-C(18)-O(5)-C(19)	4.91(17)
O(2)-C(13)-O(3)-C(14)	3.80(18)	N(3)-C(18)-O(5)-C(19)	-177.26(9)
N(2)-C(13)-O(3)-C(14)	-176.15(9)	C(21)-C(19)-O(5)-C(18)	-173.08(10)
C(16)-C(14)-O(3)-C(13)	-63.06(14)	C(22)-C(19)-O(5)-C(18)	-54.75(13)
C(15)-C(14)-O(3)-C(13)	62.18(14)	C(20)-C(19)-O(5)-C(18)	69.34(13)
C(17)-C(14)-O(3)-C(13)	-179.76(11)		

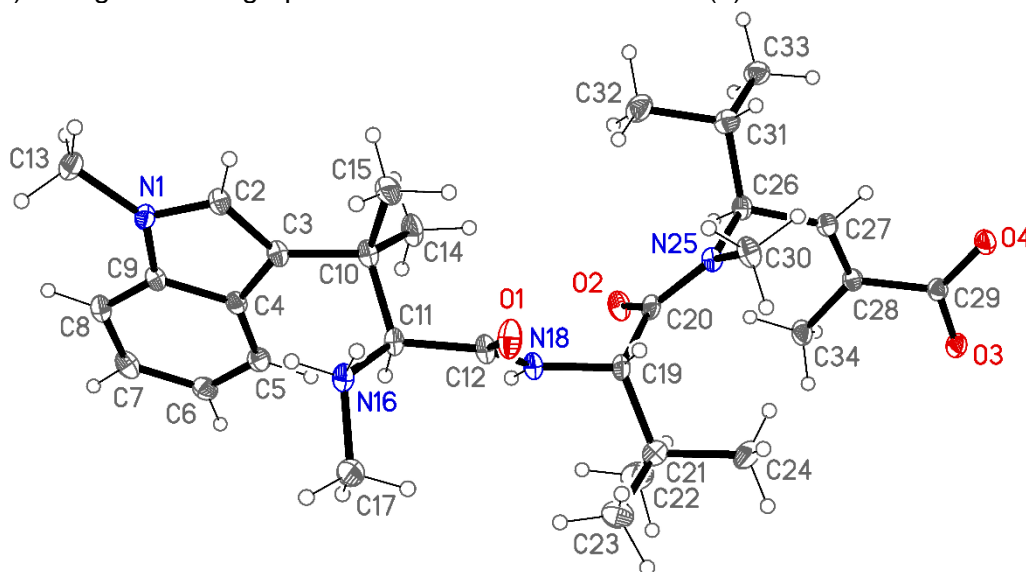
Tabelle 28: Wasserstoffbrückenbindungen [Å und °].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(3)-H(03)...O(1)#1	0.852(17)	2.146(17)	2.9976(13)	177.1(14)
O(1)-H(01)...O(4)	0.84(2)	2.02(2)	2.8228(12)	160.0(19)

Symmetrietransformationen, die zur Erzeugung äquivalenter Atome verwendet wurden:

#1 -x+1,y+1/2,-z+1/2

c) Röntgenkristallographische Daten von Hemiasterlin (**9**).



Identifikationscode: odissi | Empirische Summenformel: C₃₀H₆₀N₄O₁₁ | Molmasse: 652.82 | Temperatur: 100(2) K | Wellenlänge: 1.54184 Å | Kristallsystem: Orthorhombisch | Raumgruppe: P2₁2₁2₁ | Zelldimensionen: a = 14.25862(13) Å, α = 90°, b = 14.53737(11) Å, β = 90°, c = 35.5782(3) Å, γ = 90° | Volumen: 7374.74(11) Å³ | Z: 8 | Berechnete Dichte: 1.176 Mg/m³ | Absorptionskoeffizient: 0.735 mm⁻¹ | F(000): 2848 | Kristallgröße: 0.4 x 0.2 x 0.2 mm³ | θ-Bereich: 3.28 bis 76.16° | Gemessene Indices: -17 ≤ h ≤ 16, -18 ≤ k ≤ 18, -44 ≤ l ≤ 44 | Gemessene Reflexe: 183483 | Unabhängige Reflexe: 15371 [R(int) = 0.0534] | Vollständigkeit des Datensatzes bis θ = 75.00°: 99.8 % | Absorptionskorrektur: Semi-empirisch aus Äquivalenten | Max. und min. Transmission: 1.00000 und 0.40489 |

Verfeinerungsmethode: Full-matrix least-squares on F^2 | Daten / Beschränkungen / Parameter: 15371 / 6 / 853 | Güte des Fits auf F^2 : 1.075 | Finale R-Indices [$I > 2\sigma(I)$]: $R_1 = 0.0646$, $wR_2 = 0.1858$ | R-Indices (alle Daten): $R_1 = 0.0650$, $wR_2 = 0.1862$ | Absolutstrukturparameter: 0.12(15) | Restelektronendichte (max/min): 1.236 und -0.370 eÅ^{-3}

Tabelle 29: Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotropische Auslenkungsparameter ($\text{Å}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ ist als 1/3 der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors definiert.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
N(1)	3725.4(16)	6433.1(14)	4949.2(6)	25.7(4)
C(2)	3212.3(18)	5733.8(17)	5104.2(7)	26.3(5)
C(3)	3102.6(18)	5019.3(17)	4857.8(7)	25.9(5)
C(4)	3599.5(17)	5293.1(17)	4518.1(7)	23.9(5)
C(5)	3802.3(18)	4883.0(18)	4171.8(7)	27.9(5)
C(6)	4351(2)	5349(2)	3913.6(7)	30.3(5)
C(7)	4710(2)	6236(2)	3991.7(8)	32.9(6)
C(8)	4533.4(18)	6657.0(18)	4334.2(8)	28.6(5)
C(9)	3970.3(17)	6181.9(17)	4589.9(7)	24.8(5)
C(10)	2601.3(19)	4119.4(17)	4937.2(7)	27.9(5)
C(11)	1867.4(18)	3960.2(17)	4622.8(7)	26.0(5)
C(12)	1255.6(19)	3104.2(17)	4687.8(8)	28.9(5)
C(13)	4070(2)	7237.8(18)	5148.8(9)	32.7(6)
C(14)	3325(2)	3329.5(19)	4925.4(10)	37.4(6)
C(15)	2138(2)	4149(2)	5325.4(8)	38.2(6)
N(16)	1217.2(16)	4753.4(15)	4583.6(6)	27.5(4)
C(17)	685(2)	4737(2)	4220.9(8)	34.9(6)
N(18)	1564.5(16)	2337.9(14)	4527.7(6)	26.7(4)
C(19)	1111.2(19)	1447.9(16)	4592.3(7)	26.8(5)
C(20)	1852.7(18)	803.0(16)	4756.4(7)	24.0(5)
C(21)	676(2)	1055(2)	4222.2(9)	38.5(6)
C(22)	1428(3)	815(3)	3931.1(9)	57.6(10)
C(23)	-9(3)	1768(3)	4071.2(13)	60.1(11)
C(24)	130(2)	171(2)	4308.7(10)	42.7(7)
N(25)	1604.0(15)	248.8(14)	5042.2(6)	23.6(4)
C(26)	2288.0(18)	-422.7(16)	5190.4(7)	24.8(5)
C(27)	1886.6(17)	-1388.1(16)	5160.9(7)	24.0(4)
C(28)	1916.3(18)	-1925.2(16)	4855.9(7)	24.9(5)
C(29)	1482.3(18)	-2879.0(16)	4869.0(7)	24.8(5)

C(30)	700.6(19)	316.9(19)	5236.9(8)	31.3(5)
C(31)	2581(2)	-163.2(18)	5591.8(8)	30.1(5)
C(32)	2995(2)	808(2)	5597.8(9)	40.4(7)
C(33)	3305(2)	-863(2)	5739.7(8)	33.6(6)
C(34)	2347(2)	-1643.2(18)	4489.1(8)	32.2(5)
O(1)	533.7(16)	3159.5(14)	4877.1(7)	39.6(5)
O(2)	2648.6(14)	800.5(13)	4616.8(6)	32.3(4)
O(3)	1446.8(14)	-3319.1(12)	4561.4(5)	29.2(4)
O(4)	1176.3(14)	-3179.7(12)	5175.7(5)	29.7(4)
N(1')	1123.7(17)	7238.6(16)	2550.3(8)	34.8(5)
C(2')	1875(2)	6794.2(19)	2714.6(9)	35.3(6)
C(3')	2565.1(19)	6628.4(17)	2459.9(8)	28.8(5)
C(4')	2228.8(18)	6993.5(17)	2106.5(8)	27.9(5)
C(5')	2593(2)	7081.5(19)	1740.6(8)	34.7(6)
C(6')	2092(2)	7561(2)	1474.6(9)	39.3(6)
C(7')	1215(2)	7955(2)	1558.4(9)	40.1(6)
C(8')	822(2)	7865.1(19)	1909.9(10)	37.8(7)
C(9')	1327.3(19)	7381.8(17)	2177.3(8)	30.5(5)
C(10')	3514.3(19)	6203.9(19)	2540.2(8)	29.6(5)
C(11')	3599.6(18)	5281.5(18)	2317.3(8)	30.8(5)
C(12')	4584.7(18)	4873.8(19)	2344.2(8)	30.9(5)
C(13')	309(2)	7595(2)	2743.7(11)	46.6(8)
C(14')	3639(2)	6067(2)	2965.0(9)	40.7(7)
C(15')	4304(2)	6848.4(19)	2408.4(9)	33.5(6)
N(16')	2920.8(18)	4581.4(17)	2464.6(8)	36.9(5)
C(17')	2968(3)	3688(2)	2266.1(13)	51.9(9)
N(18')	5111.7(17)	4911.7(17)	2033.3(7)	32.8(5)
C(19')	6067.7(18)	4535.0(19)	2039.7(8)	31.0(5)
C(20')	6720.9(19)	5245.9(19)	2223.5(7)	29.6(5)
C(21')	6373(2)	4217(2)	1642.0(8)	38.0(6)
C(22')	6341(3)	5003(3)	1349.6(10)	56.6(10)
C(23')	5716(3)	3458(3)	1510.8(11)	50.7(9)
C(24')	7367(2)	3826(3)	1671.8(10)	46.4(8)
N(25')	7266.3(15)	4968.5(15)	2514.9(6)	27.1(4)
C(26')	7893.7(19)	5642.8(18)	2703.4(7)	28.2(5)
C(27')	8882.2(19)	5262.5(18)	2737.9(8)	29.5(5)
C(28')	9542.1(18)	5264.0(18)	2471.3(7)	28.2(5)
C(29')	10515.7(19)	4909.5(18)	2567.7(8)	28.4(5)

C(30')	7197(2)	4058.9(19)	2684.5(8)	31.7(5)
C(31')	7519(2)	5917.0(19)	3092.7(7)	30.7(5)
C(32')	6495(2)	6229(2)	3073.4(9)	38.7(6)
C(33')	8140(2)	6680(2)	3254.1(9)	37.2(6)
C(34')	9390(2)	5595(2)	2077.1(8)	33.6(6)
O(1')	4882.6(17)	4546.4(19)	2639.9(7)	47.3(6)
O(2')	6732.5(16)	6045.1(14)	2104.8(6)	36.9(4)
O(3')	11101.9(14)	4840.3(15)	2296.4(6)	35.5(4)
O(4')	10703.1(14)	4697.9(15)	2899.5(6)	35.2(4)
O(1W)	-71.7(16)	5423.5(14)	5086.4(6)	38.4(5)
O(2W)	2232.2(15)	-3559.8(16)	3838.7(6)	39.5(5)
O(3W)	72.1(19)	-2600.7(19)	3979.5(7)	50.0(6)
O(4W)	568.6(17)	-3975.5(19)	3466.5(6)	46.8(5)
O(5W)	3488.3(17)	6484.0(17)	6063.2(7)	44.8(5)
O(8W)	1584(2)	6701(3)	5944.0(7)	63.7(8)
O(9W)	1457(2)	5134(3)	6374.0(8)	66.2(8)
O(6W)	-483.0(18)	3766(2)	5503.6(7)	51.5(6)
O(7W)	1539(2)	5097.2(17)	1562.7(7)	48.6(6)
O(10W)	632(3)	3447(3)	6129.6(10)	77.9(10)
O(11W)	-3239(4)	7545(4)	1648.6(17)	43.7(7)
O(11')	-4168(3)	7165(3)	1600.0(11)	43.7(7)
O(12W)	-3301(5)	7530(5)	909.1(18)	52.8(8)
O(12')	-2775(4)	7771(3)	1093.2(13)	52.8(8)
O(13W)	-4876(6)	8473(6)	1703(2)	63.2(10)
O(13')	-3788(4)	8864(4)	1848.3(15)	63.2(10)
O(14W)	-1987(4)	9089(4)	1549.3(16)	55.8(9)
O(14')	-2359(4)	9215(4)	1783.0(16)	55.8(9)

Tabelle 30: Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

N(1)-C(2)	1.369(3)	C(4)-C(9)	1.419(3)
N(1)-C(9)	1.374(3)	C(5)-C(6)	1.383(4)
N(1)-C(13)	1.454(3)	C(6)-C(7)	1.415(4)
C(2)-C(3)	1.368(4)	C(7)-C(8)	1.387(4)
C(3)-C(4)	1.456(3)	C(8)-C(9)	1.396(4)
C(3)-C(10)	1.517(3)	C(10)-C(15)	1.532(4)
C(4)-C(5)	1.399(4)	C(10)-C(14)	1.545(4)

C(10)-C(11)	1.549(4)	C(4')-C(9')	1.426(4)
C(11)-N(16)	1.486(3)	C(5')-C(6')	1.376(4)
C(11)-C(12)	1.537(3)	C(6')-C(7')	1.408(5)
C(12)-O(1)	1.233(3)	C(7')-C(8')	1.376(5)
C(12)-N(18)	1.326(3)	C(8')-C(9')	1.385(4)
N(16)-C(17)	1.497(4)	C(10')-C(14')	1.535(4)
N(18)-C(19)	1.464(3)	C(10')-C(15')	1.538(4)
C(19)-C(20)	1.529(4)	C(10')-C(11')	1.563(4)
C(19)-C(21)	1.564(4)	C(11')-N(16')	1.499(4)
C(20)-O(2)	1.239(3)	C(11')-C(12')	1.527(4)
C(20)-N(25)	1.345(3)	C(12')-O(1')	1.230(4)
C(21)-C(23)	1.522(5)	C(12')-N(18')	1.338(4)
C(21)-C(22)	1.531(5)	N(16')-C(17')	1.480(4)
C(21)-C(24)	1.533(4)	N(18')-C(19')	1.469(3)
N(25)-C(30)	1.466(3)	C(19')-C(20')	1.537(4)
N(25)-C(26)	1.477(3)	C(19')-C(21')	1.551(4)
C(26)-C(27)	1.519(3)	C(20')-O(2')	1.236(4)
C(26)-C(31)	1.535(3)	C(20')-N(25')	1.357(4)
C(27)-C(28)	1.338(4)	C(21')-C(23')	1.521(5)
C(28)-C(34)	1.499(4)	C(21')-C(24')	1.531(4)
C(28)-C(29)	1.519(3)	C(21')-C(22')	1.546(5)
C(29)-O(4)	1.254(3)	N(25')-C(30')	1.457(3)
C(29)-O(3)	1.269(3)	N(25')-C(26')	1.487(3)
C(31)-C(32)	1.531(4)	C(26')-C(27')	1.519(4)
C(31)-C(33)	1.542(4)	C(26')-C(31')	1.537(4)
N(1')-C(9')	1.374(4)	C(27')-C(28')	1.336(4)
N(1')-C(2')	1.381(4)	C(28')-C(34')	1.499(4)
N(1')-C(13')	1.446(4)	C(28')-C(29')	1.520(4)
C(2')-C(3')	1.359(4)	C(29')-O(4')	1.249(4)
C(3')-C(4')	1.447(4)	C(29')-O(3')	1.281(3)
C(3')-C(10')	1.515(4)	C(31')-C(32')	1.529(4)
C(4')-C(5')	1.407(4)	C(31')-C(33')	1.532(4)

C(2)-N(1)-C(9)	108.3(2)	C(2)-C(3)-C(10)	126.1(2)
C(2)-N(1)-C(13)	125.5(2)	C(4)-C(3)-C(10)	128.3(2)
C(9)-N(1)-C(13)	125.6(2)	C(5)-C(4)-C(9)	118.0(2)
C(3)-C(2)-N(1)	111.5(2)	C(5)-C(4)-C(3)	135.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)	105.6(2)	C(9)-C(4)-C(3)	106.3(2)

C(6)-C(5)-C(4)	119.5(2)	C(27)-C(26)-C(31)	113.2(2)
C(5)-C(6)-C(7)	121.3(2)	C(28)-C(27)-C(26)	125.7(2)
C(8)-C(7)-C(6)	120.6(2)	C(27)-C(28)-C(34)	124.0(2)
C(7)-C(8)-C(9)	117.3(2)	C(27)-C(28)-C(29)	119.7(2)
N(1)-C(9)-C(8)	128.4(2)	C(34)-C(28)-C(29)	116.3(2)
N(1)-C(9)-C(4)	108.3(2)	O(4)-C(29)-O(3)	124.1(2)
C(8)-C(9)-C(4)	123.2(2)	O(4)-C(29)-C(28)	119.1(2)
C(3)-C(10)-C(15)	110.3(2)	O(3)-C(29)-C(28)	116.7(2)
C(3)-C(10)-C(14)	108.7(2)	C(32)-C(31)-C(26)	110.2(2)
C(15)-C(10)-C(14)	109.5(2)	C(32)-C(31)-C(33)	110.2(2)
C(3)-C(10)-C(11)	108.2(2)	C(26)-C(31)-C(33)	109.7(2)
C(15)-C(10)-C(11)	111.3(2)	C(9')-N(1')-C(2')	108.4(2)
C(14)-C(10)-C(11)	108.7(2)	C(9')-N(1')-C(13')	125.1(3)
N(16)-C(11)-C(12)	106.8(2)	C(2')-N(1')-C(13')	126.1(3)
N(16)-C(11)-C(10)	111.9(2)	C(3')-C(2')-N(1')	111.2(3)
C(12)-C(11)-C(10)	113.3(2)	C(2')-C(3')-C(4')	105.9(2)
O(1)-C(12)-N(18)	124.5(2)	C(2')-C(3')-C(10')	126.4(3)
O(1)-C(12)-C(11)	120.2(2)	C(4')-C(3')-C(10')	127.6(2)
N(18)-C(12)-C(11)	115.3(2)	C(5')-C(4')-C(9')	117.4(3)
C(11)-N(16)-C(17)	112.6(2)	C(5')-C(4')-C(3')	135.7(3)
C(12)-N(18)-C(19)	121.9(2)	C(9')-C(4')-C(3')	106.9(2)
N(18)-C(19)-C(20)	107.2(2)	C(6')-C(5')-C(4')	119.4(3)
N(18)-C(19)-C(21)	111.5(2)	C(5')-C(6')-C(7')	121.5(3)
C(20)-C(19)-C(21)	111.9(2)	C(8')-C(7')-C(6')	121.0(3)
O(2)-C(20)-N(25)	122.9(2)	C(7')-C(8')-C(9')	117.5(3)
O(2)-C(20)-C(19)	118.8(2)	N(1')-C(9')-C(8')	129.1(3)
N(25)-C(20)-C(19)	118.3(2)	N(1')-C(9')-C(4')	107.5(2)
C(23)-C(21)-C(22)	111.4(3)	C(8')-C(9')-C(4')	123.2(3)
C(23)-C(21)-C(24)	108.4(3)	C(3')-C(10')-C(14')	110.0(2)
C(22)-C(21)-C(24)	107.5(3)	C(3')-C(10')-C(15')	110.4(2)
C(23)-C(21)-C(19)	107.7(3)	C(14')-C(10')-C(15')	107.1(2)
C(22)-C(21)-C(19)	112.0(3)	C(3')-C(10')-C(11')	108.9(2)
C(24)-C(21)-C(19)	109.8(2)	C(14')-C(10')-C(11')	112.3(2)
C(20)-N(25)-C(30)	123.3(2)	C(15')-C(10')-C(11')	108.1(2)
C(20)-N(25)-C(26)	119.5(2)	N(16')-C(11')-C(12')	108.0(2)
C(30)-N(25)-C(26)	117.1(2)	N(16')-C(11')-C(10')	110.8(2)
N(25)-C(26)-C(27)	109.7(2)	C(12')-C(11')-C(10')	111.9(2)
N(25)-C(26)-C(31)	110.4(2)	O(1')-C(12')-N(18')	121.9(2)

O(1')-C(12')-C(11')	121.4(3)	C(20')-N(25')-C(30')	123.2(2)
N(18')-C(12')-C(11')	116.7(2)	C(20')-N(25')-C(26')	119.6(2)
C(17')-N(16')-C(11')	113.6(3)	C(30')-N(25')-C(26')	116.9(2)
C(12')-N(18')-C(19')	119.5(2)	N(25')-C(26')-C(27')	110.8(2)
N(18')-C(19')-C(20')	108.6(2)	N(25')-C(26')-C(31')	111.6(2)
N(18')-C(19')-C(21')	110.9(2)	C(27')-C(26')-C(31')	110.1(2)
C(20')-C(19')-C(21')	114.7(2)	C(28')-C(27')-C(26')	126.6(2)
O(2')-C(20')-N(25')	122.2(3)	C(27')-C(28')-C(34')	124.3(2)
O(2')-C(20')-C(19')	119.6(2)	C(27')-C(28')-C(29')	118.8(2)
N(25')-C(20')-C(19')	118.2(2)	C(34')-C(28')-C(29')	116.9(2)
C(23')-C(21')-C(24')	108.8(3)	O(4')-C(29')-O(3')	123.6(3)
C(23')-C(21')-C(22')	108.1(3)	O(4')-C(29')-C(28')	119.5(2)
C(24')-C(21')-C(22')	110.4(3)	O(3')-C(29')-C(28')	116.9(2)
C(23')-C(21')-C(19')	108.9(3)	C(32')-C(31')-C(33')	110.7(2)
C(24')-C(21')-C(19')	107.9(2)	C(32')-C(31')-C(26')	111.6(2)
C(22')-C(21')-C(19')	112.7(3)	C(33')-C(31')-C(26')	108.9(2)

Tabelle 31: Torsionswinkel [°].

C(9)-N(1)-C(2)-C(3)	-0.2(3)	C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	1.6(4)
C(13)-N(1)-C(2)-C(3)	-171.8(2)	C(5)-C(4)-C(9)-N(1)	-177.2(2)
N(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.5(3)	C(3)-C(4)-C(9)-N(1)	0.5(3)
N(1)-C(2)-C(3)-C(10)	178.0(2)	C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	-0.8(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	176.4(3)	C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	176.8(2)
C(10)-C(3)-C(4)-C(5)	-1.0(5)	C(2)-C(3)-C(10)-C(15)	5.7(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(9)	-0.6(3)	C(4)-C(3)-C(10)-C(15)	-177.4(3)
C(10)-C(3)-C(4)-C(9)	-178.0(2)	C(2)-C(3)-C(10)-C(14)	-114.4(3)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	0.1(4)	C(4)-C(3)-C(10)-C(14)	62.5(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-176.7(3)	C(2)-C(3)-C(10)-C(11)	127.7(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-0.2(4)	C(4)-C(3)-C(10)-C(11)	-55.4(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	1.1(4)	C(3)-C(10)-C(11)-N(16)	-54.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-1.8(4)	C(15)-C(10)-C(11)-N(16)	66.7(3)
C(2)-N(1)-C(9)-C(8)	-176.3(3)	C(14)-C(10)-C(11)-N(16)	-172.6(2)
C(13)-N(1)-C(9)-C(8)	-4.8(4)	C(3)-C(10)-C(11)-C(12)	-175.5(2)
C(2)-N(1)-C(9)-C(4)	-0.2(3)	C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-54.1(3)
C(13)-N(1)-C(9)-C(4)	171.4(2)	C(14)-C(10)-C(11)-C(12)	66.6(3)
C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	177.3(3)	N(16)-C(11)-C(12)-O(1)	-36.5(3)

C(10)-C(11)-C(12)-O(1)	87.2(3)	C(27)-C(26)-C(31)-C(33)	57.4(3)
N(16)-C(11)-C(12)-N(18)	143.4(2)	C(9')-N(1')-C(2')-C(3')	-0.8(3)
C(10)-C(11)-C(12)-N(18)	-92.9(3)	C(13')-N(1')-C(2')-C(3')	-173.9(3)
C(12)-C(11)-N(16)-C(17)	-71.4(3)	N(1')-C(2')-C(3')-C(4')	-0.1(3)
C(10)-C(11)-N(16)-C(17)	164.1(2)	N(1')-C(2')-C(3')-C(10')	176.3(2)
O(1)-C(12)-N(18)-C(19)	-6.0(4)	C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	177.2(3)
C(11)-C(12)-N(18)-C(19)	174.1(2)	C(10')-C(3')-C(4')-C(5')	0.9(5)
C(12)-N(18)-C(19)-C(20)	-121.5(3)	C(2')-C(3')-C(4')-C(9')	0.9(3)
C(12)-N(18)-C(19)-C(21)	115.7(3)	C(10')-C(3')-C(4')-C(9')	-175.5(2)
N(18)-C(19)-C(20)-O(2)	-43.4(3)	C(9')-C(4')-C(5')-C(6')	2.5(4)
C(21)-C(19)-C(20)-O(2)	79.1(3)	C(3')-C(4')-C(5')-C(6')	-173.5(3)
N(18)-C(19)-C(20)-N(25)	137.9(2)	C(4')-C(5')-C(6')-C(7')	-0.9(5)
C(21)-C(19)-C(20)-N(25)	-99.6(3)	C(5')-C(6')-C(7')-C(8')	-0.8(5)
N(18)-C(19)-C(21)-C(23)	-56.9(3)	C(6')-C(7')-C(8')-C(9')	0.7(4)
C(20)-C(19)-C(21)-C(23)	-176.9(3)	C(2')-N(1')-C(9')-C(8')	-174.1(3)
N(18)-C(19)-C(21)-C(22)	66.0(3)	C(13')-N(1')-C(9')-C(8')	-1.0(5)
C(20)-C(19)-C(21)-C(22)	-54.1(3)	C(2')-N(1')-C(9')-C(4')	1.3(3)
N(18)-C(19)-C(21)-C(24)	-174.7(3)	C(13')-N(1')-C(9')-C(4')	174.5(3)
C(20)-C(19)-C(21)-C(24)	65.2(3)	C(7')-C(8')-C(9')-N(1')	175.9(3)
O(2)-C(20)-N(25)-C(30)	172.9(2)	C(7')-C(8')-C(9')-C(4')	1.1(4)
C(19)-C(20)-N(25)-C(30)	-8.4(4)	C(5')-C(4')-C(9')-N(1')	-178.4(2)
O(2)-C(20)-N(25)-C(26)	-2.5(4)	C(3')-C(4')-C(9')-N(1')	-1.3(3)
C(19)-C(20)-N(25)-C(26)	176.2(2)	C(5')-C(4')-C(9')-C(8')	-2.7(4)
C(20)-N(25)-C(26)-C(27)	-122.0(2)	C(3')-C(4')-C(9')-C(8')	174.4(2)
C(30)-N(25)-C(26)-C(27)	62.3(3)	C(2')-C(3')-C(10')-C(14')	-5.7(4)
C(20)-N(25)-C(26)-C(31)	112.5(2)	C(4')-C(3')-C(10')-C(14')	169.9(3)
C(30)-N(25)-C(26)-C(31)	-63.2(3)	C(2')-C(3')-C(10')-C(15')	-123.7(3)
N(25)-C(26)-C(27)-C(28)	84.0(3)	C(4')-C(3')-C(10')-C(15')	51.9(3)
C(31)-C(26)-C(27)-C(28)	-152.1(3)	C(2')-C(3')-C(10')-C(11')	117.8(3)
C(26)-C(27)-C(28)-C(34)	-0.9(4)	C(4')-C(3')-C(10')-C(11')	-66.6(3)
C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-180.0(2)	C(3')-C(10')-C(11')-N(16')	-66.8(3)
C(27)-C(28)-C(29)-O(4)	-6.3(4)	C(14')-C(10')-C(11')-N(16')	55.3(3)
C(34)-C(28)-C(29)-O(4)	174.6(2)	C(15')-C(10')-C(11')-N(16')	173.3(2)
C(27)-C(28)-C(29)-O(3)	173.0(2)	C(3')-C(10')-C(11')-C(12')	172.7(2)
C(34)-C(28)-C(29)-O(3)	-6.1(3)	C(14')-C(10')-C(11')-C(12')	-65.2(3)
N(25)-C(26)-C(31)-C(32)	-57.7(3)	C(15')-C(10')-C(11')-C(12')	52.8(3)
C(27)-C(26)-C(31)-C(32)	178.9(2)	N(16')-C(11')-C(12')-O(1')	-52.0(4)
N(25)-C(26)-C(31)-C(33)	-179.2(2)	C(10')-C(11')-C(12')-O(1')	70.1(3)

N(16')-C(11')-C(12')-N(18')	129.5(3)	C(19')-C(20')-N(25')-C(30')	-6.1(4)
C(10')-C(11')-C(12')-N(18')	-108.3(3)	O(2')-C(20')-N(25')-C(26')	0.7(4)
C(12')-C(11')-N(16')-C(17')	-56.9(3)	C(19')-C(20')-N(25')-C(26')	-178.9(2)
C(10')-C(11')-N(16')-C(17')	-179.8(3)	C(20')-N(25')-C(26')-C(27')	-130.3(2)
O(1')-C(12')-N(18')-C(19')	1.4(4)	C(30')-N(25')-C(26')-C(27')	56.4(3)
C(11')-C(12')-N(18')-C(19')	179.8(2)	C(20')-N(25')-C(26')-C(31')	106.5(3)
C(12')-N(18')-C(19')-C(20')	-80.2(3)	C(30')-N(25')-C(26')-C(31')	-66.7(3)
C(12')-N(18')-C(19')-C(21')	152.9(3)	N(25')-C(26')-C(27')-C(28')	81.8(3)
N(18')-C(19')-C(20')-O(2')	-52.6(3)	C(31')-C(26')-C(27')-C(28')	-154.2(3)
C(21')-C(19')-C(20')-O(2')	72.1(3)	C(26')-C(27')-C(28')-C(34')	-4.2(4)
N(18')-C(19')-C(20')-N(25')	127.1(3)	C(26')-C(27')-C(28')-C(29')	175.8(2)
C(21')-C(19')-C(20')-N(25')	-108.2(3)	C(27')-C(28')-C(29')-O(4')	-6.0(4)
N(18')-C(19')-C(21')-C(23')	-61.5(3)	C(34')-C(28')-C(29')-O(4')	174.0(3)
C(20')-C(19')-C(21')-C(23')	175.0(3)	C(27')-C(28')-C(29')-O(3')	173.6(3)
N(18')-C(19')-C(21')-C(24')	-179.5(3)	C(34')-C(28')-C(29')-O(3')	-6.4(4)
C(20')-C(19')-C(21')-C(24')	57.1(3)	N(25')-C(26')-C(31')-C(32')	-51.8(3)
N(18')-C(19')-C(21')-C(22')	58.4(4)	C(27')-C(26')-C(31')-C(32')	-175.3(2)
C(20')-C(19')-C(21')-C(22')	-65.1(4)	N(25')-C(26')-C(31')-C(33')	-174.4(2)
O(2')-C(20')-N(25')-C(30')	173.6(3)	C(27')-C(26')-C(31')-C(33')	62.1(3)

6 Abkürzungsverzeichnis

(2,4,6-)TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid
(HCHO) _n	Paraformaldehyd
(R)RCM	(Relay-)Ringschlussmetathese
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
AA	Asymmetrische Aminohydroxylierung
AAL	Asymmetrische Alkylierung
Ac	Acetyl
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AcOH / HOAc	Essigsäure
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (engl. antibody drug conjugate)
AD-Mix	Mischung für die Sharpless-Asymmetrische Dihydroxylierung
Ala	Alanin
ap	scheinbar / aussehend wie
Äq.	Äquivalent(e)
aq.	wässrig(e/r)
ATR	Abgeschwächte Totalreflektion
BEP	2-Brom-1-ethyl-pyridiniumtetrafluoroborat
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
BPO	Dibenzoylperoxid
brsm	basierend auf Rückgewinnung des Edukts
Bts	Benzothiazol-2-sulfonyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CD	Zirkulardichroismus
COSY	Correlated Spectroscopy
Cp ₂ ZrHCl	Bis(cyclopentadienyl)zirconium(IV)chlorid-hydrid (Schwartz-Reagenz)
Cy	Cyclohexyl
DBAD	Dibenzylazodicarboxylat
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DHQ(D)	Dihydrochin(id)in
DHQD ₂ PYR	2,5-Diphenyl-4,6-bis(9-O-dihydrochinidyl)pyrimidin
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat

DIBAL(-H)	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMEAD	Di-2-methoxyethylazodicarboxylat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
DTBAD	Di- <i>tert</i> -butylazodicarboxylat
EA / EtOAc	Ethylacetat
ED ₅₀	Dosis, bei der 50% der Zellen den gewünschten Effekt zeigen
EDC(I)	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid(-Hydrochlorid)
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
<i>er</i>	Enantiomerenverhältnis
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Fmoc	Fluorenylmethyloxycarbonyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt(e)
HATU	1-[Bis(dimethylamino)methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium-3-oxid-Hexafluorophosphat
HBTU	O-(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluroniumhexafluorophosphat
HCOOH	Ameisensäure
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriimid
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HR	Hochauflösung(s)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	Konzentration, bei der halbmaximale Inhibition erreicht wird
Im	Imidazol
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot(-Spektroskopie)
<i>J</i>	Kopplungskonstante [Hz]

Kat./kat.	Katalysator / katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsg.	Lösung
<i>m/z</i>	Masse-zu-Ladungs-Verhältnis
Me	Methyl
Me ₂ CO	Aceton
MeCN	Acetonitril
MeNO ₂	Nitromethan
MeOH	Methanol
ML	Makrolactonisierung
MNBA	2-Methyl-6-nitrobenzoesäureanhydrid
MOM	Methoxymethyl
MPLC	Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie
MS	Massenspektrometrie
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
MTM	Methylthiomethyl
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
MW / μ -Welle	Mikrowelle
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Kernspinresonanz(-Spektroskopie)
NMVV	<i>N</i> -methylvinylloges Valin
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<i>n</i> Pr	<i>n</i> -Propyl
PAL	Photoaffinitätsmarkierung (engl. photoaffinity labeling)
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung
Pd(OH) ₂ /C	Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (Pearlman-Katalysator)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether (Siedebereich 40-60 °C)
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin
PhMe	Toluol
pin	pinacolato
Piv	Pivaloyl
<i>pK_a</i>	Säurekonstante
PMHS	Polymethylhydrosiloxan
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl
Poc	Propargyloxycarbonyl
Pro	Prolin
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure

Py	Pyridin
PyAOP	(3-Hydroxy-3 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinato- <i>O</i>)tri-1-pyrrolidinyl-phosphor-hexafluorophosphat
PyBroP	Bromtripyrrolidinophosphonium-hexafluorophosphat
quant.	quantitativ
R, R'	generische, kohlenstoffhaltige Reste
<i>rac</i>	racemisch
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor
rf.	Rückfluss
RP	Umkehrphase
RSA	Röntgenstrukturanalyse
rt / RT / Raumtemp.	Raumtemperatur
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung(en)
Schmp.	Schmelzpunkt
SOCl ₂	Thionylchlorid
sp.	Spezies
Su	Succinimidat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf	Triflyl (Trifluormethylsulfonyl)
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMS	Trimethylsilyl / Tetramethylsilan (bei NMR-Spektren)
TOCSY	Total Correlated Spectroscopy
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
<i>t_R</i>	Retentionszeit
Trp	Tryptophan
Ts	Tosyl (<i>p</i> -Toluolsulfonyl)
Tyr	Tyrosin
UV/Vis	UV-/Sichtbares-Licht-Bereich des elektromagnetischen Spektrums
VOP	vereinigte(n) organische(n) Phasen